

Zur Frage des Einflusses exogener Noxen,
insbesondere des Rauchens,
auf die Entstehung
der Tumoren des Respirationstraktes

von

EDWIN THEIMER

Aus dem Strahleninstitut (damal. Leiter: Priv.-Doz. Dr.
H.J. M a u r e r) der Universitäts-Frauenklinik Erlangen
Direktor: Prof. Dr. R. D y r o f f

Zur Frage des Einflusses exogener Noxen,
insbesondere des Rauchens, auf die Entstehung
der Tumoren des Respirationstraktes.

Inaugural - Dissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Friedrich-Alexander-Universität
zu
Erlangen



Vorgelegt von
Edwin T h e i m e r
aus Gottesgab.

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen.

Dekan: Professor Dr. F. H e i m
Referent: Privatdozent Dr. H.J. M a u r e r
Korreferent: Professor Dr. R. D y r o f f

Tag der mündlichen Prüfung: 9.8.1958

Inhaltsverzeichnis.

	Seite
A) Einleitung.....	5
B) Zur Pathogenese des primären Carcinoms der Atemwege.....	7
1.) Allgemeine Ausführungen.....	7
2.) Anatomisch-histologische Betrachtungen.....	9
3.) Umweltfaktoren der Luft als mögliche cancerogene Noxen.....	12
a) physikalische.....	12
b) klimatische.....	16
c) chemische.....	16
d) infektiöse.....	19
e) traumatische.....	20
4.) Beruf und Krebs der Atemwege.....	21
a) Pneumoconiosen und Bronchialcarcinom.....	21
b) Berufskrebs durch Einwirkung thermischer Noxen.....	22
c) Tabakose.....	23
5.) Disposition und Konstitution.....	24
6.) Geographische Verteilung des Bronchialcarcinoms.....	25
7.) Rauchgewohnheiten und Rauchkultur.....	27
8.) Latenzzeit.....	29
C) Zur Frage eines Zusammenhanges zwischen Rauchen und Krebs der Atemwege.....	31
1.) Chemie des Tabakrauches.....	31
a) Tabakteer und Tabakruss.....	31
b) Carcinogene Kohlenwasserstoffe.....	32
c) Nikotin.....	33
d) Arsen.....	33
e) Glycerin, aromatische Amine und andere frag- liche cancerogene Substanzen im Tabakrauch...	34
2.) Zigarettenfilter.....	34
3.) Der mutmaßliche physiologische Entstehungs- mechanismus des "tabakogenen" Krebses des Respirationssystems.....	35

	Seite
4.) Der Krebs der "oberen und unteren Rauchstraße"...	37
a) Die "obere Rauchstraße".....	37
b) Die "untere Rauchstraße".....	40
Larynxcarcinom.....	40
Tracheacarcinom.....	45
Bronchuscarcinom.....	45
5.) Experimentelle Untersuchungen.....	51
D) Statistik und Statistikergebnisse.....	55
1.) Voraussetzung für eine Statistik und Fehlerquellen.....	55
2.) Bronchialkrebsanstieg infolge besserer diagnostischer Verfahren?.....	57
3.) Bronchialcarcinomzunahme in verschiedenen Ländern.....	58
4.) Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtraucher.....	60
5.) Tabak-Konsum und Bronchuscarcinom.....	61
6.) Alter und Geschlecht beim Bronchuscarcinom.....	63
E) Diskussion.....	64
F) Zusammenfassung.....	72
G) Literaturangabe.....	74

A) Einleitung.

Die Zunahme des Krebses der Atmungsorgane seit der Jahrhundertwende, insbesondere die in sämtlichen Kulturstaaten beobachtete kontinuierliche, signifikante Zunahme der Lungenkrebsmortalität im Verlauf der letzten Jahrzehnte, hatte eine Flut kaum übersehbarer Veröffentlichungen im In- und Ausland über die Pathogenese und Aetiologie des primären Lungencarcinoms zur Folge.

Auf der Suche nach cancerogenen Noxen trat dabei der schon vermutete wesentliche Einfluss von exogenen Faktoren, vor allem der Luft, immer stärker in den Vordergrund der Betrachtungen. Ganz besonders wird von zahlreichen Autoren in den letzten Jahren der mögliche Causalzusammenhang zwischen dem Rauchen, in erster Linie dem Zigarettenrauchen, und dem Krebs der Atemwege, der nach übereinstimmenden Ausführungen vorwiegend das männliche Geschlecht betrifft, diskutiert.

In der Literatur finden sich sowohl bejahende (L i c k i n t (106), D u n g a l (zit. bei 194), (41), (192), (17), (51), (27), (167), (131), (160), (132), (71), (179) u.a.) als auch ablehnende Stimmen (K l o t z u. H o m a n n (zit. bei 113), (53), (75), (87), (12), B o b b i o und D o g l i o t t i , S c h l i e p h a - k e (zit. bei 113) u.a.) bezüglich der "Tabakaetiologie" des primären Lungenkrebses.

Auf Grund ausführlicher Statistiken wurde von L i c k i n t (113), (41), (30) u.a. versucht, die kontinuierliche Zunahme des Bronchuscarcinoms innerhalb der letzten Jahrzehnte mit dem fast parallel etwa linear zunehmenden Tabakkonsum (vor allem Zigaretten) verantwortlich zu machen.

Die unterschiedliche Beurteilung der Untersuchungen gab Veranlassung, dieser Frage an Hand des Schrifttums nachzugehen. Dabei wurden einerseits Mortalitäts- und

Sektionsstatistiken sowie andererseits experimentelle Untersuchungsergebnisse (R o f f o (151), (194), (50), (124), S c h e w t s c h e n k o (zit. bei 113) u.a.) berücksichtigt.

Zu den experimentellen Arbeiten sollen an dieser Stelle ganz allgemein einige Sätze aus einer Arbeit von F. H o f f "Kritische Betrachtungen zu Grundproblemen der Krankheitslehre" zitiert werden (199): "Sehr viele theoretische Irrtümer sind nun dadurch entstanden, dass manche Forscher aus diesem grossen Komplex nur vereinzelt Reaktionserscheinungen herausnehmen und diese nur mit einzelnen auslösenden Reizen in gedankliche Verbindung bringen und dann durch Analogieschlüsse zu der Auffassung kommen, dass nach dem Prinzip: gleiche Ursachen - gleiche Wirkungen der von ihnen besonders beachtete Reaktionsvorgang in allen Fällen durch denjenigen Reiz ausgelöst sei, den sie selbst studieren, oder dass umgekehrt der von ihnen ins Auge gefasste Reiz allein in der Lage sei, die betreffende Reaktion auszulösen. Auf diese Weise führt vielfach schon die Fragestellung automatisch zu einer anscheinend positiven Beantwortung im Sinne des betreffenden Autors. Es gilt hier der Satz: 'Wie man in den Wald hineintrifft, so schallt es wieder heraus', und so gewonnene experimentelle Ergebnisse haben keinen wirklichen Beweiswert."

Es wird nun im folgenden eine kritische Sichtung dieses sowohl wirtschaftlich als auch sozialmedizinisch wichtigen Problems angestrebt mit dem Ziel, zu einer objektiven Stellungnahme zu kommen.

B) Zur Pathogenese des primären
=====

C a r c i n o m s d e r A t e m w e g e .

=====

1.) Allgemeine Ausführungen.

Die eminente absolute Zunahme des Lungencarcinoms, in erster Linie des Bronchialcarcinoms, in den letzten beiden Jahrzehnten (s.b. S c h w a r z b a u e r) wird heute allgemein anerkannt. Bei der Entstehung eines Malignoms können in hohem Maße Umweltfaktoren wie z.B. die Luft mitwirken, daher wurde auch unter anderem die atmosphärische Luft auf möglicherweise carcinogene Faktoren untersucht. Die Klärung dieser Frage ist bedeutungsvoll, weil gerade der menschliche Respirationstrakt allen Einflüssen der Luft ausgesetzt ist. Das Bronchialcarcinom (= Br.-C.) ist damit zu einem unfreiwilligen, aber tatsächlichen Test für die Verseuchung der Luft mit cancerogenen Substanzen geworden (K.H. B a u e r (10)).

Es ergibt sich dabei zunächst die Frage, ob der Inhalation krebserregender Stoffe, wozu auch der Tabakrauch zählt, wirklich eine so entscheidende Rolle zukommt oder inwieweit nichtexogene Faktoren aetiologisch im Vordergrund stehen bzw. mitbeteiligt sind.

Auffallend ist, dass der Anstieg der Br.-C.-Sterblichkeit vorwiegend das männliche Geschlecht betrifft. Dies würde mit der Ansicht von G r o s s e (63) übereinstimmen, dass exogene Schädigungen mehr das männliche Geschlecht als das weibliche zu treffen scheinen. Es fehlt jedoch nicht an Stimmen (53, 40 u.a.), die auch beim weiblichen Geschlecht eine leicht accentuierte Zunahme feststellen zu können glauben.

Ferner müssen geographische Unterschiede hinsichtlich der Sterblichkeit an Br.-C. beachtet werden (D o r m a n n s , zit. bei 113). Schliesslich müssen das Befallensein bestimm-

ter Altersgruppen, die allmähliche Überalterung der Bevölkerung, die verbesserten diagnostischen Möglichkeiten, die Auswertung der Statistiken auf der Basis von Totenscheinen, von Sektionsbefunden u.a. bei der Beurteilung des beobachteten Anstiegs des primären Br.-C. in den letzten zwei Jahrzehnten berücksichtigt werden. Im allgemeinen besteht die Ansicht, dass die saecularen Schwankungen der Häufigkeit einzelner Krebsformen komplizierter sind als angenommen; W. F i s c h e r (53) gibt z.B. zu, dass 1920 vielleicht ganz andere Faktoren in der Aetiologie des Br.-C. eine Rolle spielten als heute.

J. C l e m m e s e n (30) äussert sich zur absoluten Zunahme des Br.-C. folgendermaßen: "Wir stehen am Beginn einer der grössten Katastrophen der Menschheitsgeschichte, der wir durch grösste Anstrengungen entgegenwirken müssen." Diese eindringliche Mahnung wird durch folgende Berechnung (L i c k i n t (113) u.a.) nachdrücklich unterstrichen: Bleibt das Br.-C. weiterhin in kontinuierlichem Anstieg, liefe von 70 Millionen Deutschen in 20 Jahren eine Million Gefahr, an Lungenkrebs zu sterben.

Im Gegensatz dazu hat F r e u d e n b e r g (200) unter exakter Berücksichtigung des Altersaufbaues und anderer wichtiger Faktoren für das Gesamtkrebsproblem nachgewiesen, dass eine echte Zunahme der Ca.-Erkrankungen nicht vorliegt. Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch K o l l a t h (201). Interessant ist ferner, dass in Russland, dem einzigen Land, in dem schon seit längerer Zeit eine Sektionspflicht besteht, das Br.-C. nicht zugenommen hat, obwohl die Russen starke Raucher sind (A n u l r e e , zit. bei 44).

Da es im Rahmen der vorliegenden Arbeit kaum möglich ist, alle für die Pathogenese des primären Br.-C. aetiologisch in Frage kommenden Faktoren eingehend zu betrachten, wird die Klärung der Frage nach einem Zusammenhang zwischen Rauchen und Carcinom des Respirationstraktes in den Vordergrund gestellt. Diese Klärung ist gerade darum so wichtig,

weil einige Autoren, z.B. L i c k i n t (106) den Einfluss des Tabakrauchs (smoke) in den Vordergrund gestellt haben. Dies erscheint insofern nicht ganz berechtigt, als bisher die Aetiologie dieses Krebses noch zu ungeklärt ist. Es müssten daher alle nur möglichen Faktoren hinsichtlich der Zunahme des Br.-C. in Betracht gezogen und auf ihre Wertigkeit im Rahmen des komplexen Vorganges der Krebsentstehung (Syncarcinogenese (K.H. B a u e r (8)), Polyaetiologie der Tumoren (L e t t r e , zit. bei 47) u.s.w. geprüft werden, um Fehl- bzw. Kurzschlüsse zu vermeiden.

Da die fortschreitende Zunahme des Br.-C. statistisch signifikant ist ((19), (30), (12), (65) u.a.), sollten im Hinblick auf eine notwendige Prophylaxe alle Unbekannten herausgearbeitet werden, die einen fördernden Einfluss auf die Carcinogenese im Bereich des Respirationstraktes haben könnten. Diese Klärung dient nicht nur medizinisch-volksgesundheitlichen Zwecken, sondern berührt darüber hinaus ein soziales und moralisches Problem.

2.) Anatomisch-histologische Betrachtungen.

An dieser Stelle sollen nur einige Hinweise auf die normale Histologie der Respirationsorgane und der sogenannten "Rauchstrasse" gegeben werden, soweit sie für die Betrachtung der pathophysiologischen Vorgänge bei der Krebsentstehung in Frage kommen.

Normale histologische Verhältnisse.

Lippen: Besonders dickes, unverhorntes Plattenepithel, zahlreiche Glandulae labiales.

Mundhöhlenschleimhaut und Zunge: Vielschichtiges unverhorntes Plattenepithel. Die Zunge hat ausserdem noch Geschmackspapillen, die am Zungengrund fehlen, dafür hier Zungenbälge (Folliculi linguales); Anhäufung von lymphatischem Gewebe.

Pharynx:

- a) Nasopharynx: Mehrzelliges, prismatisches Flimmerepithel.
- b) Meso- und Hypopharynx: Geschichtetes Plattenepithel.

Larynx:

- a) Innerer: Zylindrisches Flimmerepithel.
- b) Aussenfläche (Kehlkopfeingang): Plattenepithel.
- c) Stimmlippen: Unverhorntes Plattenepithel.

Trachea: Zylinder-Flimmer-Schleimepithel.

Bronchien: Zunächst wie in der Trachea, mit zunehmender Verjüngung der Bronchien abnehmende Zellhöhe; überall sehr reichlich Becherzellen.

Carcinome des Larynx:

Im grossen werden zwei Formen unterschieden:

- 1.) Endolaryngeale Tumoren. Hierbei handelt es sich meistens um vernornende, bzw. nicht verhornende Plattenepithel- und Adeno-Carcinome, sehr selten sind Sarkome. Nach S c h i n z (164) sind es in der Mehrzahl der Fälle Pflasterzellencarcinome vom Hauttyp; anepidermoide oder lymphoepitheliale Malignome werden äusserst selten beobachtet.
- 2.) Extralaryngeale Tumoren. Diese Carcinome wachsen an der Aussenwand des Kehlkopfes ("äussere Krebse") und sind eigentlich Hypopharynx-Ca., dies drückt sich auch in ihrem Verhalten, z.B. in der Strahlensensibilität aus.

Die Carcinome selbst unterscheiden sich ferner histologisch noch in:

- a) Ca. mit grosser Differenzierungsneigung des Tumorparenchyms,
- b) Ca. mit geringer Neigung zur Differenzierung und
- c) Ca., die Übergangsformen zwischen a und b sind
(Z w i n g l i (197)).

Das Larynx-Ca. kann an jedem Punkt der inneren oder äusseren Schleimhaut entstehen, doch wird es vornehmlich im Bereich

der vorderen Kehlkopfhälfte beobachtet. Hier überwiegt an Häufigkeit das Stimmlippen-Ca. gegenüber dem Ca. des Recessus piriformes.

Die Lungencarcinome bzw. malignen Tumoren der unteren Luftwege.

Hier sind die verschiedensten Beobachtungen hinsichtlich der Häufigkeit der einzelnen Krebsformen gemacht worden.

Nach L i n d b e r g und A b r i c o s o w (zit. bei 113) können die nicht differenzierten Formen des kleinzelligen und polymorphzelligen Krebses von den ausdifferenzierten Formen des Plattenepithelcarcinoms sowie des Adenocarcinoms unterschieden werden.

A r k i n , B r y s a n , M a s o n , N i s k a n e n , W ä t j e n , B j ö r k , M a t t i k (zit. bei 113) u.a. beobachteten ein geringes Überwiegen der kleinzelligen Krebse gegenüber den Plattenepithelcarcinomen. Die meisten Autoren (W. F i s c h e r (13), S c h i n z und Mitarbeiter (64) u.a.) stimmen jedoch darin überein, dass in der überwiegenden Zahl der Fälle Plattenepithelcarcinome vorliegen.

Unter der Vielzahl der mitgeteilten Beobachtungen findet sich eine auffallend gleichbleibende Minderzahl an Adenocarcinomen, anaplastischen Carcinomen und Sarkomen, dagegen eine stete Zunahme der Plattenepithelcarcinome. Da die Zahl der kleinzelligen Krebse im wesentlichen gleich bleibt, nimmt dieses Carcinom relativ gegenüber den Plattenepithelcarcinomen ab.

Es wird ferner mitgeteilt (194), dass das Adeno-Ca. häufiger bei Frauen und andererseits ohne Unterschied des Geschlechts vorwiegend bei Nichtrauchern gefunden wird; bei Männern überwiegen dabei die Epidermoid-Ca.

Ausserdem wird angenommen, dass das Adeno-Ca. mehr gebunden ist, bisher konnte nämlich aetiologisch der Einfluss einer exogenen Noxe nicht nachgewiesen werden (191,

109 u.a.).

Nach W y n d e r (194) entsteht das Plattenepithel-Ca. selten spontan. Ferner stellte R e d i n g (148) fest, dass das Plattenepithel-Ca. bei Mensch oder Tier in Gebieten ohne industrielle Verseuchung nur selten gefunden wird. Diese Mitteilung scheint doch sehr wichtig zu sein.

Die histologischen Unterschiede wurden auch zur Prognosestellung verwandt, wobei der Differenzierungsgrad der einzelnen Tumorzellen für die Bewertung der Prognose entscheidend sein soll. Diese Theorie hat sich aber bis heute noch nicht durchgesetzt, wenn sie auch von verschiedenen Autoren (155, 62 u.a.) wieder aufgegriffen wurde.

Die mehrfach beschriebenen atypischen Epithelwucherungen gelten bislang nicht als spezifische Praecancerosen.

3.) Umweltfaktoren der Luft als mögliche cancerogene Noxen.

a) Physikalische Noxen.

Die ionisierenden Strahlungen.

Als erster zog K i k u t h (88) den Einfluss von Röntgendurchleuchtungen in Erwägung.

Diese Theorie blieb nicht unwidersprochen und wurde sehr bald widerlegt (S c h ö n h e r r , R o s t o s k i (zit. bei 113)). Sie liessen lediglich die Möglichkeit langandauernder Röntgenbestrahlungen als dispositionserhöhenden Faktor für die Carcinogenese gelten. Diese Dispositionserhöhung wurde mehrfach experimentell nachgewiesen (54). In diesem Zusammenhang ist interessant, dass bei Radiologen zwar ein vermehrtes Auftreten von Leukosen, nicht aber von Br.-Ca. beobachtet worden ist. Wahrscheinlich ist der Thorax durch die Bleischürze und andere Schutzvorrichtungen mehr vor Strahlung geschützt als die meist unbedeckten langen Röhrenknochen,

die andererseits für die Entstehung von Leukosen mitverantwortlich sind.

Radium- und Röntgenstrahlen können jedoch beim Menschen und auch im Tierexperiment Lungenfibrosen hervorrufen (K a l b f l e i s c h , W i d m a n n , G o l d b e r g , S c h r a e r , zit. bei 113, u.a.).

Dass aber nach Einwirkung ionisierender Strahlen auf die Bronchialschleimhaut gehäuft Br.-C. auftreten, beweisen die Untersuchungen über den Schneeberger Lungenkrebs; gleichzeitig muss allerdings der Gesteinsstaub als eine weitere Noxe berücksichtigt werden. R a j e w s k i (145) konnte ferner nachweisen, dass auch die Ra.-Emanation den gleichen Effekt auslösen kann.

Es ist weiter erwiesen, dass durch Einwirkung radioaktiver Substanzen Krebse aller Art erzeugt werden können. Vorwiegend in der angelsächsischen Literatur wird die Meinung vertreten, dass radioaktive Substanzen, die ja in minimalen Mengen überall vorhanden sind, möglicherweise auch zur Entstehung des Br.-C. beitragen ((79) u.a.).

Bisher kamen nur relativ wenige Menschen mit radioaktiven Substanzen in Berührung (Minenarbeiter in Uran- und Kobaltgebieten, Raffineriearbeiter von radioaktiven Stoffen, Verbraucher in Industrie und Medizin, Leuchtziffermaler, Hersteller von Radioröhren, Physiker, Röntgenärzte, Röntgen- und Radiumforscher). Seit der ersten künstlichen Atomspaltung und der Möglichkeit einer synthetischen Herstellung von radioaktiven Substanzen (1934) hat sich aber der gefährdete Personenkreis beträchtlich erweitert.

Eine kritische Überprüfung der epidemiologischen, klinischen und experimentellen Untersuchungen führte zu der Ansicht, dass das Br.-C. beim Manne deswegen vermehrt auftritt, weil der Mann einer anhaltenderen Einatmung radioaktiver Substanzen ausgesetzt ist (M a r t l a n d , E v a n s , zit. bei 79).

In diesem Zusammenhang soll hier auch der Berufskrebs durch incorporierte Strahlung (radioaktive Isotopen) genannt werden.

Während der Schneeberger Lungenkrebs schon seit vierhundert Jahren bekannt ist (113), wurde der Krebscharakter der bei Arbeitern in den Joachimstaler Uranbergwerken häufig beobachteten "Lungenkrankheit" erst 1926 erkannt (Löwy, zit. bei 113).

Beim Carcinom der Arbeiter in radioaktiven Erzminen handelt es sich histologisch sowohl um Plattenepithel-, als auch um kleinzellige-, anaplastische- und Adeno-Carcinome. Für das Entstehen von Br.-C. ist der Gehalt an radioaktiven Substanzen entscheidend, denn z.B. in Johannegeorgenstadt, dessen Uranminen eine geringe Radioaktivität aufweisen, konnte kein vermehrtes Auftreten von Br.-C. festgestellt werden (79). Möglicherweise ist aber die Beobachtungszeit noch zu kurz, da der Uranabbau erst seit 1954 intensiv betrieben wird, während vorher nur Silber geschürft wurde. Inzwischen sind auch in der Radiumerzanlage im Belgisch-Kongo zahlreiche Lungenkrebserkrankungen bei Minenarbeitern beobachtet worden (79).

Messungen von Luft und Staub im Joachimstaler Uranbergwerk ergaben, dass dort bereits das Maximum der radioaktiven Verträglichkeit überschritten ist (79). Diese Tatsache wurde durch tierexperimentelle Untersuchungen untermauert (Zuefler, Link, Johnson, zit. bei 113, u.a.).

Nach Mitteilung Huipers (79) ist die Anfälligkeit für das Br.-C. in den Urangebieten auf Arbeiter unter Tage beschränkt.

Auffälligerweise blieb in Schneeberg (75-80 %) und in Joachimstal (40-50 %) die Mortalitätsquote konstant (79). Die Latenzzeit betrug in Schneeberg 15-18 Jahre, in Joachimstal 13-23 Jahre (79).

Unter den Br.-C.-Patienten aus radioaktiven Erzminen hat eine grosse Anzahl Silikosen verschiedenen Grades, des-

halb neigen einzelne Autoren zu der Ansicht, dass das Br.-C. dieser Bergarbeiter nicht durch radioaktive Substanzen verursacht wird. R o s t o s k i u. S a u p e dagegen (zit. bei 113) berichten, dass die Pneumokoniosen das Wachstum des Br.-C. eher hemmen als begünstigen (s.a. U h l i g , S c h m o r l u. H a m p e l n , zit. bei 113).

Trotz ausgedehnter Untersuchungen (s.b. E s c h e n - b r e n n e r , zit. bei 113) konnte hinsichtlich der Bronchuscarcinomentstehung bei den betreffenden Minenarbeitern keine Klärung darüber erzielt werden, ob die Metalltoxizität oder die Radioaktivität cancerogen sei, obwohl bei Arbeitern in Arsenik-Nickel-Wismutminen die Bronchialkrebssterblichkeitsquote nicht annähernd so hoch ist wie bei Arbeitern in radioaktiven Erzminen (79).

Beryllium

entfaltet ebenfalls eine radioaktive Wirkung. Demzufolge sind Leuchtziffermaler und andere mit der Verarbeitung von Leuchtstoffen beschäftigte Berufsgruppen der radioaktiven Emanation ausgesetzt und besonders gefährdet. Das klinische Bild der "Berylliose" der Lunge ähnelt dem des Boeck'schen Sarkoids (79).

Kobaltstaub (^{60}Co).

U h l i g (zit. bei 113) nimmt an, dass auch Kobalt bei der Entstehung des "Schneeberger Lungenkrebses" mitwirke. S c h i n z und U e h l i n g e r (zit. bei 113) führten entsprechende Tierversuche durch, konnten aber nur bei zwei Kaninchen ein Adeno-Ca. der Lunge nachweisen.

Auf die zunehmende Verseuchung der Atmosphäre mit radioaktiven Substanzen haben A x e l u. S c h u m a n n (zit. bei 113) hingewiesen. So erreichten z.B. Spaltprodukte einer Atombombenexplosion sieben Tage nach erfolgter Explosion Heidelberg (10). Inwieweit einzelne in der Nähe von Atommeilern beobachtete Bronchialkrebsfälle auf radioaktive Isotopen zurückzuführen sind, ist bisher noch ungeklärt (9).

Mit dem Vorkommen radioaktiver Stoffe in der Gross-

stadtluft hat sich u.a. auch D a w s o n (zit. bei 113) beschäftigt. In der Luft von Untergrundbahntunneln, fand er die höchsten Werte, doch lagen diese noch weit unter dem Schwellenwert.

Über den Causalzusammenhang zwischen radioaktiven Isotopen und Br.-C. ist noch relativ wenig bekannt. Mehrere Autoren (z.B. (79), (9) u.a.) sind der Ansicht, dass eine Beurteilung dieser Frage erst nach einer gewissen Latenzzeit möglich sein wird.

b) Klimatische Faktoren.

Es ist durchaus verständlich, dass auch klimatische Faktoren in besondere Korrelation zur eklatanten Zunahme des Br.-C. gebracht werden (T a y l o r , W a t e r h o u s e , zit. bei 113).

Danach sollten z.B. Sonnenarmut und Meeresferne einen dispositionsfördernden Einfluss auf die Krebsentstehung ausüben. Da jedoch die klimatischen Bedingungen schon seit längerer Zeit im wesentlichen unverändert geblieben sind, dürften diese Faktoren für die zunehmende Häufigkeit des Br.-C. keine Rolle spielen.

C a m p b e l l (173) misst dem Sonnenschein insofern eine Bedeutung zu, als dieser nach seiner Ansicht ein wichtiger Faktor zur Verhinderung des Br.-C. sei. J. C l e m m e s e n (30) sucht einen Zusammenhang mit windigen bzw. windgeschützten Industriegebieten herauszufinden; diese Frage soll bei den "geographischen Gegebenheiten" besprochen werden.

c) Chemische Noxen.

Die bisher bekannten cancerogenen chemischen Noxen sind entweder aromatische Kohlenwasserstoffe oder aromatische Amine (183).

Der Einfluss der aromatischen Kohlenwasserstoffe muss ausführlicher erwähnt werden, da sie in zahlreichen Veröffentlichungen (41, 111 u.a.) mit der Zunahme des Br.-C. in Beziehung gebracht werden, während dies bei den aromatischen Aminen nicht der Fall ist. Die cancerogenen Kohlenwasserstoffe leiten sich mit Ausnahme der Fluorderivate von den noch nicht cancerogenen Muttersubstanzen 1:2 Benzanthren bzw. Phenantren ab. Aus diesen können durch Substitutionen cancerogene Substanzen entstehen. Die Substitutionen lassen gewisse Gesetzmässigkeiten erkennen, wobei eingefügte Molekülgruppen und Art der Substitution am Molekül eine wichtige Rolle spielen (45).

Luftverunreinigung durch Abgase.

P. S t o c k s und C a m p b e l l (173) wiesen durch experimentelle Untersuchungen nach, dass der Anteil cancerogener Kohlenwasserstoffe in der atmosphärischen Luft ausserordentlich klein und nur spectrophotometrisch nachweisbar ist, dagegen konnten Anthrazen, Pyren, Fluoranthren, 3:4-Benzpyren und 1:12-Benzperylene stets nachgewiesen werden.

H u e p e r (75), D o l l u. H i l l (42), D o n t e n w i l l (44) u.a. bringen die kontinuierliche Zunahme des Br.-C. mit der zunehmenden Industrialisierung in engsten Zusammenhang, denn in industrialisierten und verkehrsreichen Ländern findet ständig eine stetig zunehmende Berührung mit cancerogenen Faktoren statt. H e r b i c h u. N e u h o l d (71) fanden, dass an Hauptverkehrsstrassen wohnende Menschen mehr Br.-C. aufweisen als die an Nebenstrassen.

Nach D o n t e n w i l l (44) geht die Häufigkeitskurve rauchender Schornsteine grosser Industriebetriebe mit der Häufigkeitskurve des Br.-C. parallel. Dies stimmt mit den Beobachtungen von D a f f , D o l l u. M. N. K e n n a w a y (37) überein, die den Industrieinflüssen bei der Bronchialkrebsentstehung grosse Bedeutung zumessen. Darüber hinaus scheint eine Beziehung zwischen Kohlegehalt der Lungen

und Lebenserwartung zu bestehen (B l a c k l o c k , M.N. K e n n a w a y , L e w i s , U r q u h a r d t , zit. bei 113).

Die Vermutung, dass Verbrennungsgase der Verkehrsmittel, z.B. Autos und Flugzeuge, Carcinome erzeugen können, wurde durch tierexperimentelle Untersuchungen (z.B. S a m s o - n o w u. M i e s c h e r , zit. bei 113) bestätigt.

Andererseits hat K.H. L e h m a n n (97) experimentell nachgewiesen, dass bei achtstündiger Fahrt 10 m hinter einem Auto nur 1,5 mg Teerstoffe gewonnen werden konnten. K ö r b - l e r , F r a n k (zit. bei 113), B l ü m l e i n (17), J. C l e m m e s e n (30) u.a. schreiben infolgedessen den Motorabgasen bei der Bronchialkrebsentstehung keine besonders begünstigende Wirkung zu. Hierzu muss bemerkt werden, dass die Motorisierung in der letzten Zeit so sprunghaft zugenommen hat, dass der Fahrzeugstrom in allen Städten und auf den Landstrassen fast eine unendliche Kette darstellt. Es werden daher in Atemhöhe, vor allem bei Kindern, wesentlich höhere Konzentrationen (als 1,5 mg) erreicht.

Der auch zur Verunreinigung der atmosphärischen Luft beitragende Teer der Asphaltstrassen wird häufig als krebsauslösende Noxe erwähnt (H u t c h i n s o n , H e i l - m a n n , S t a e h e l i n , zit. bei 113, u.a.). Hier konnte ebenfalls durch experimentelle Untersuchungen nachgewiesen werden, dass die der Einatemungsluft zugeführte Teermenge unterschwellig ist (97).

Verschiedene Autoren (79, 173 u.a.) weisen in diesem Zusammenhang darauf hin, dass schon eine vermehrte Staubansammlung in der atmosphärischen Luft einen erheblichen Reiz auf die Schleimhaut der Atemwege ausübt und so die Basis für eine spätere Krebsentstehung schaffen könnte.

F. P o r t h e i n e (144a) nimmt zu diesem Problem gleichfalls Stellung. Er erklärt: "Durch die Fülle der chemischen Stoffe, die z.B. als Staub, Rauch (smoke), als Dispersion von Rauch in Nebel, als Rauchgase und andere Gase,

die seit den letzten Jahrzehnten, vor allem in Industriezentren zusätzlich als differente Luftverunreiniger auftreten und unsere Atemorgane in unterschiedlich starkem Ausmaß maltraetieren, ist die Möglichkeit einer Sensibilisierung des Organismus, einer Metaplasie des Flimmerepithels und einer Syncarcinogenese im Sinne K.H. B a u e r (8) gegeben."

d) Infektiöse Noxen.

Schon B e r b l i n g e r (12) hat auf die Zunahme des primären Br.-C. nach Grippeepidemien, akuter und chronischer Bronchitis, Pneumonie, Pleuritiden und tuberkulösen Prozessen hingewiesen. A s k a n a z y (6) gelang der Nachweis von Metaplasien des Bronchialepithels im Anschluss an eine Grippeerkrankung. Mehrere Autoren (S c h m i t t m a n n , M e y e r , zit. bei 113, u.a.) sind auf Grund dieser Beobachtungen der Ansicht, dass eine chronische Entzündung eine chronische Epithelregeneration zur Folge hat und dass durch zusätzliche Einwirkung cancerogener Noxen oder bei einer entsprechenden Disposition auf diesem Boden ein echtes Carcinom entstehen kann.

Andere Autoren (B e n d a , zit. bei 113, u.a.) lehnen die Grippe und ihre Folgeerscheinungen als cancerogene Noxe sowie als praecancerösen Faktor ab (121, 44 u.a.). Interessant ist die Mitteilung D u n g a l 's (zit. bei 113), dass Island, obwohl von der grossen Grippewelle nach dem ersten Weltkrieg sehr stark getroffen, statistisch keine signifikante Bronchialkrebszunahme aufzuweisen hat. Möglicherweise ist aber in Island die Verunreinigung der Luft mit cancerogenen Noxen geringer (geographische und chemische Einflüsse) als in anderen Ländern.

Dass chronisch regenerierende Epithelveränderungen in der Lunge relativ häufig anzutreffen sind, konnte N i s -

k a n e n (zit. bei 113) nachweisen; er fand Epithelmetaplasien in 50 % der Fälle. Inwieweit diese Epithelmetaplasien in ein Carcinom übergehen können oder dessen Entstehung begünstigen, ist nicht bekannt (R i b b e r t , S i g - m u n d , zit. bei 113).

B l a s i (zit. bei 44) fand unter 1143 Br.-C. in 12,9 % der Fälle eine chronische Lungentuberkulose. S c h w a r z (zit. bei 44) gibt noch höhere Werte an, doch handelt es sich hier um zwei recht häufige Lungenerkrankungen, deren Zusammentreffen nicht ungewöhnlich wäre. Eine relativ häufige Entstehung im Bereich tuberkulöser Cavernen, des Drainagebronchus und alter Lungenabszesse beobachteten A t t i n g e r und U e h l i n g e r (zit. bei 113). Als weiterer aetiologischer Faktor bei der Entstehung des Carcinoms der Atemwege wird schliesslich noch die Lues erwähnt; M a t e r n a (zit. bei 113) ist der Ansicht, dass die Lues möglicherweise eine potentielle Malignität bei gleichzeitiger Einwirkung chemischer, physikalischer sowie toxischer cancerogener Noxen hervorruft.

Da Männer und Frauen infektiösen Noxen in annähernd gleichem Maße ausgesetzt sind, trägt die Untersuchung der Zusammenhänge zwischen Infektion und Br.-C.-Entstehung nicht dazu bei, die Diskrepanz in der Häufigkeit bei Männern und Frauen aufzuklären.

e) Traumatische Noxen.

Bei der Klärung der Pathogenese des Br.-C. wurden u.a. auch traumatische Faktoren, vorwiegend Kriegseinwirkungen (Lungenschüsse usw.), in Erwägung gezogen. Diesen kommt jedoch nach übereinstimmender Ansicht von F i s c h e r - W a s e l s , B e r b l i n g e r (54, 12) u.a. keine entscheidende Bedeutung zu, zumal die Zahl der in Betracht kommenden Fälle viel zu gering ist, um die dominierende Rolle des Br.-C. unter den übrigen Krebsen zu erklären.

4.) Beruf und Krebs der Atemwege.

Die Bedeutung der Umwelteinflüsse auf die Carcinom-entstehung ist durch die Erforschung der Berufskrebse schon seit langem bekannt (192). 90 % der Br.-C.-Kranken sind, wie statistische Erhebungen (75 u.a.) ergaben, körperlich Arbeitende. Die Arbeit in stark staubverunreinigter Luft soll dabei der Krebsentstehung Vorschub leisten (132) (vergleiche hier auch D o n t e n w i l l (44), D a f f , D o l l u. M.N. K e n n a w a y (38), B l a c k - l o c k , L e w i s , U r q u h a r d t , zit. bei 113).

G r a h a m u. W y n d e r (193) stellten eine über dem Durchschnitt liegende Häufigkeit von Br.-C. bei Metallarbeitern fest; H u e p e r (78) fand bei Ingenieuren, Eisenbahnpersonal, Mechanikern und Giessereiarbeitern die grösste Bronchialcarcinomhäufigkeit. K.H. B a u e r (8) kam bei Strassenkehrern, Gasarbeitern sowie Gaswerksaufsehern zu ähnlichen Ergebnissen.

a) Pneumoconiosen und Bronchialcarcinom.

L e i b e t s e d e r (98) stellte fest, dass die Hälfte der an Br.-C. erkrankten Männer in Staubberufen tätig ist, dagegen berichtet K.H. B a u e r (10), dass Pneumoconiosen nicht häufiger mit Br.-C. vergesellschaftet sind als der statistischen Erwartung entspricht; damit wäre auch die verhältnismässig niedrige Mortalitätsrate an Br.-C. bei Bergarbeitern, mit Ausnahme der Arbeiter in radioaktiven Erzminen, erklärt.

Von B e l l (zit. bei 113) ging die Anschauung aus, dass Blei im Stande sei, eine elektiv zerstörende Wirkung auf die Krebszellen auszuüben. S e y f a r t h (170) u.a. widerlegten diese These mit der Tatsache, dass Arbeiter in Bleigruben, Schriftsetzer und Installateure häufig an Br.-C. erkrankten.

Bei Chromarbeitern tritt das Br.-C. dreimal so häufig auf wie in der übrigen Bevölkerung (S e y f a r t h (170), H u e p e r (76) u.a.). Als Ursache wird die Inhalation von Chrom angesehen. Eine auffällige Häufung von Br.-C. bei Chromarbeitern konnten auch K o e l s c h (91 u. 62), B a a d e r , S p a n n a g e l und T e l e k y (zit. bei 113) beobachten.

Arbeiter in Kupferminen, die der Einatmung von Arsen-dämpfen ausgesetzt sind, scheinen ebenfalls eine vermehrte Br.-C.-Rate aufzuweisen, allerdings liegen nur Einzelbeobachtungen vor (44).

A s b e s t o s e .

Über den sogenannten Asbestlungenkrebs, der vor allem in Südwales häufig beobachtet wurde, liegen zahlreiche Veröffentlichungen vor (173, B a a d e r , zit. bei 113, u.a.). Die gesicherten Asbestlungenkrebse sind jedoch so selten, dass sie statistisch kaum verwertbar sein dürften; ebenfalls selten sind auch die Carcinome, die durch Nickel- oder Eisen-oxydinhalation bedingt sein sollen.

A n t h r a k o s e .

Der Kohlenstaub an sich ist nicht cancerogen, sondern nur dessen Destillationsprodukte (s.b. 85). Anthrakosen gibt es aber schon so lange, dass der rapide Anstieg des Br.-C. in den letzten zwei Jahrzehnten damit nicht erklärt werden kann (113); M a t o l a s y u. F e r e n c z y , J o r d a n , S c h u l t e (zit. bei 113) und E. L. K e n n a - w a y (86) fanden keine Parallele zwischen Anthrakose und Bronchialcarcinom.

b) Berufskrebs durch Einwirkung thermischer Noxen.

Gegenüber den Staubschädigungen des Respirationstraktes spielen Hitzeschädigungen der Luftwege nur eine untergeordnete Rolle.

B l ü m l e i n (17) ist der Ansicht, dass durch jahrzehntelange Einwirkung von Heissluft eine innere Verbrennung des "Atemrohres" möglich sei, zumal es infolge seiner Epithel- auskleidung weniger geschützt ist als die Haut; auf dem Boden solcher Schädigungen könnten sich sehr wohl Carcinome entwickeln. B o g e n , L o o m i s , R u s s e l (19) halten eine cancerogene Wirkung thermischer Komponenten ebenfalls für möglich, da Hitze sich im Tierversuch als mutationsauslösender Faktor erwiesen hat. Bei Arbeitern, die chronischen Hitzeschädigungen ausgesetzt sind (Heissmetallarbeitern, Heizern, Glasbläsern usw.), werden aber häufig Bronchitiden und Pneumonien beobachtet, sodass einige Autoren (194, 132) zu dem Schluss kommen, dass möglicherweise der chronisch infektiöse Prozess bei dieser Berufsgruppe eine dispositionserhöhende Wirkung habe.

c) Tabakose.

Erstmals wurde die Tabakose von Z e n k e r beschrieben, während B o r s t sich als erster mit dem Br.-C. der Tabakarbeiter beschäftigt hat (zit. bei 113).

Bei Tabakarbeiterinnen, Zigarrensortierern und Tabakwarenhändlern konnte ein vermehrtes Auftreten von Br.-C. gegenüber dem Bevölkerungsdurchschnitt beobachtet werden (B r i n k m a n n , E n g e r , S e y f a r t h , zit. bei 113). Deshalb wurde die Tabakose als echte Berufskrankheit von K o l b und J ä g e r anerkannt (zit. bei 113). Die Tabakbestandteile bilden einen ständigen Reiz für die Luftröhrendeckzellen, dadurch können Carcinome sowohl innerhalb der Trachea als auch im Gesamtverlauf des Respirationstraktes verursacht werden (B e n d a , zit. bei 113).

5.) Disposition und Konstitution.

Aus zahlreichen Veröffentlichungen geht hervor, dass eine bestehende Disposition die Wirkung exogener cancerogener Noxen begünstigt (44, 50), daher wird die Bedeutung der Disposition für die Carcinogenese allgemein anerkannt (113).

Familiendisposition.

D e r i n g e r , L y n c h (zit. bei 113) u.a. glauben, dass die Disposition erblich ist und dass darum manche Familien trotz gleicher H-Exposition vom Krebs verschont bleiben.

Geschlechtsdisposition.

B r e y e r (zit. bei 113) beobachtete, dass unter den Br.-C.-Patienten die betont männlichen gegenüber den ausgesprochenen femininen Typen dominieren, einen Beweis für eine nur auf den Mann beschränkte Disposition zum Br.-C. konnte er aber nicht erbringen. Die Mehrzahl der Autoren, z.B. D o l l u. H i l l (42) nehmen eine gleiche Disposition für beide Geschlechter an.

Rassische Disposition.

Rassische Dispositionsunterschiede sind wohl denkbar, jedoch für das Br.-C. bisher nicht erwiesen. Während einige Autoren (104, 172 u.a.) rassische Unterschiede negieren, machten R i g g o n u. K i r c h o f f (zit. bei 114) in Südafrika die Beobachtung, dass unter den diagnostizierten Br.-C.-Patienten nur 13 % der schwarzen Rasse angehörten; sie halten daher eine rassische Disposition für gegeben. Andererseits berichtet F i c k (zit. bei 107), dass in Malaya Eingeborene und Europäer etwa gleichmässig an Br.-C. erkrankten. L i p s c h ü t z (zit. bei 79) äussert sich zur Frage der rassischen Disposition auf Grund des bedeutend höheren Prozentsatzes von Br.-C. bei Nichtjuden im Gegensatz zu Juden im jüdischen Hospital Warschau ebenfalls zustimmend.

Altersdisposition als Zeitpunkt der Manifestierung.

Für einige Carcinome, z.B. das Br.-C., gibt es eine spezielle Altersdisposition (87 u.a.).

Konstitution.

H a m m o n d u. H o r n (65) sind der Ansicht, dass sowohl konstitutionelle als auch dispositionelle Faktoren bei der Bronchialcarcinomentstehung zu berücksichtigen seien, während D o l l u. H i l l (42 u.a.) keine besonderen Konstitutionstypen bei den Bronchialkrebskranken finden konnten.

6.) Geographische Verteilung des Bronchialcarcinoms.

Über dieses Problem finden sich in der Literatur sehr widersprechende Meinungen. Die überwiegende Zahl der Autoren (41, 173 u.a.) glaubt feststellen zu können, dass die Stadtbevölkerung, insbesondere Bewohner grosser Industriestädte, eine höhere Br.-C.-Mortalität aufweist als die Landbevölkerung. K o t i n (93) begründet diesen Unterschied damit, dass in ländlichen Gegenden die Luftverunreinigungen nur in verdünnter Form vorhanden sind.

P. F a l k (zit. bei 44) wies nach, dass im Saarland, einem ausgesprochenen Industriegebiet, die Carcinome der Atmungsorgane in Städten nicht häufiger als auf dem Lande anzutreffen sind. K ö r b l e r , F r a n k , G o r d o n (zit. bei 113), S c h a i r e r u. S c h ö n i g e r (161) und S t o c k s u. C a m p b e l l (173) stellten fest, dass Stadt- und Landbevölkerung gleichen Anteil an der Zunahme des Br.-C. haben. H u e p e r (79) spricht von landschaftlich bedingten Unterschieden zwischen Stadt- und Landbevölkerung hinsichtlich der Sterblichkeit an Br.-C. R i t t e r (zit. bei 113) fand sogar in den landwirtschaftlich genutzten Gebieten einen höheren Befall als in den Industriegebieten. So wies z.B. Hamburg (1933 bis 1938)

eine Br.-C.-Mortalität von 10,8 % auf, während sie in Mecklenburg^{+) (1937 bis 1942) 16,6 % betrug. Inwieweit hier chemische Einflüsse, z.B. Kunstdünger, eine Rolle spielen, bliebe noch zu klären.}

Die Verfechter der Tabakaetiologie beim Br.-C., z.B. L i c k i n t (106), führen die unterschiedliche Mortalitätsquote zwischen Stadt und Land auf die Unterschiedlichkeit in den Rauchgewohnheiten zurück, weil die Landbewohner mehr Zigarre und Pfeife rauchen, während die Städter mehr zum Zigarettenrauchen neigen; letzteres soll die Entstehung eines primären Br.-C. in erhöhtem Maße begünstigen.

Statistische Veröffentlichungen D o r m a n n 's (zit. bei 113), die geographische Gesichtspunkte innerhalb Deutschlands berücksichtigen, verdeutlichen, dass die Bronchialkrebssterblichkeit in Sachsen, im Rhein-Ruhrgebiet, in Berlin und in mehreren norddeutschen Städten^{+) am höchsten war, während sie im Maingebiet weit unter dem Durchschnitt lag.}

Von Interesse ist weiterhin die Feststellung, dass in weniger industrialisierten Ländern ebenfalls ein Anstieg des Br.-C. beobachtet werden konnte, so z.B. in Dänemark (J. C l e m m e s e n , 30), in Jugoslawien (K o s i r und H e i b a r), in der Türkei (S a g l a m , zit. bei 113) und in anderen Ländern.

Die Problematik der Untersuchung aetiologischer Faktoren geht aus dem Versuch L i c k i n t 's (113), die unterschiedlichen, von der "Tabaktheorie" abweichenden Gegebenheiten seinen Vorstellungen anzupassen, am besten hervor; ohne Zwang war eine Einordnung unmöglich.

^{+) Dies beruht wahrscheinlich auf der besseren Erfassung der Geschwulstkranken in Mecklenburg (W. F i s c h e r , Z. Krebsforschung, 46, 221, 1937).}

7.) Rauchgewohnheiten und Rauchkultur.

D o l l u. H i l l (42), S a n g h v i (160), W y n d e r , B r o s s u. D a f f (zit. bei 113), H a m m o n d u. H o r n (65), R a p o k , B o t t i - n i (zit. bei 113) u.a. sind der Ansicht, dass der Tabaksorte, dem Tabakverbrauch, dem kontinuierlichen Rauchen, der Rauchdauer und der Länge des weggeworfenen Zigarettenrestes eine erhebliche Bedeutung für die Beurteilung des Causalzusammenhangs zwischen Rauchen und Br.-C. zukommt.

Wie schon erwähnt, ist im letzten Drittel von Zigaretten und Zigarren eine starke Ansammlung von Teersubstanzen nachweisbar; ausserdem übersteigt beim Rauchen des letzten Drittels die Rauchtemperatur bereits die Körpertemperatur (M c N a l l y , 133).

Zigaretten-, Zigarren- und Pfeifenraucher.

Von vielen Autoren (85, 109, 43 u.a.) wird der Standpunkt vertreten, dass für Zigarettenraucher eine bedeutend grössere Gefahr bestehe, an einem Br.-C. zu erkranken, als für Pfeifen- und Zigarrenraucher. Das Inhalieren wird als besonders gefährlich hingestellt, da der heissere "Hauptstromrauch" der Zigaretten, der beim Inhalieren in die tieferen Atemwege gelangt, Schädigungen setzen könnte. Ausserdem werde der Zigarettenrauch in der Mundhöhle infolge seiner sauren Reaktion besser resorbiert.

W y n d e r (194) nimmt zu diesem Problem wie folgt Stellung: "Wenn das Inhalieren schon die Ursache für die Genese des Lungencarcinoms sein soll, so haben die Zigarren- und Pfeifenraucher immer noch die "Chance", an einem anderen Krebs der Atemwege zu erkranken." Andererseits kann bei jeder Art des Rauchens unter Umständen ein aktiver cancerogener Faktor zumindest teilweise ausgeschieden werden, bevor der Rauch den Respirationstraktus erreicht (H a r l o w , 66).

Interessant sind die Mitteilungen über Rauchgewohn-

heiten und Krebs der "Rauchstrasse" aus Indien. Danach sind in Bombay die Deccani-Hindus mehr vom Wangenschleimhaut-Ca. betroffen als die Gujarate-Hindus. Dieser Umstand ist auf das Kauen von Bethelnusskernen zurückzuführen, das erstere gegenüber den Gujarate-Hindus bevorzugen (Westindien). Ausserdem werden in diesem Gebiet mehr selbstbereitete Zigaretten, die sogenannten "bidi" geraucht. Ferner werden die bethelnusskauenden Deccani-Hindus vom Zungen- (Zungengrund) und Hypopharynx-Ca. häufiger als die Gujarate-Hindus befallen.

In den Hafenstädten ist dagegen die europäische Rauchkultur übernommen worden, und vielleicht ist deshalb auch der Anteil der Br.-C.-Patienten hier bei weitem höher.

Die Rauchgewohnheit der Frau.

Für die Frau liegt die Intoxikationsschwelle für Nikotin usw. bedeutend niedriger als beim Mann, da die Zellen des weiblichen Organismus eine grössere Jugendlichkeit und eine weniger ausgesprochene Differenzierung als die Zellen des männlichen Geschlechts zeigen (L e h m a n n , 97). S e l l h e i m (198) spricht von einer protrahierten Jugendlichkeit der Frau, die zellbiologisch auf kindlicher Entwicklungsstufe steht.

W i n t z (188) erklärte, dass besonders für die Frau der Zigarettenkonsum eine Summation psychischer und chemischer Reize darstelle. B e r n a r d (14) bringt eine Unterteilung rauchender Frauen in:

	<u>Zigarettenkonsum</u> (Stückzahl/Tag)
<u>Schwache Raucherinnen:</u>	3
<u>Massige Raucherinnen:</u>	bis 7
<u>Starke Raucherinnen:</u>	bis 12
<u>Sehr starke Raucherinnen:</u>	mehr als 12

Eine genaue Beurteilung des Causalzusammenhanges zwischen Rauchen und Br.-C. beim weiblichen Geschlecht ist zur Zeit noch nicht möglich, da die Frau erst in der Zeit der

sogenannten "Emanzipation der Frau" zu rauchen begann; die durchschnittliche Latenzzeit ist daher noch nicht erreicht. Unter den Frauen finden sich aber mehr Gelegenheitsraucherinnen als bei den Männern. Nur in bestimmten Frauenkreisen sind Ausnahmen nachweisbar; so fanden sich unter Akademikerinnen und Caféhaustypen ca. 45 % Raucherinnen, unter den Prostituierten 95 % (14). Äusserst selten sind Frauen Zigarren- und Pfeifenraucher.

8.) Latenzzeit.

Hierunter wird der Zeitraum zwischen der ersten Einwirkung von Krebsnoxen und der Manifestierung der Krebsgeschwülste verstanden.

D r u c k r e y (zit. bei 131) meint, dass die Grösse der Latenzzeit nicht als physikalischer Zeitfaktor, sondern als biologische Zeit in Bruchteilen der Lebenserwartung gemessen werden sollte (vgl. F i s c h e r , 53). Während K r ö n i n g (zit. bei 113) eine Latenzzeit für die Krebsentstehung verneint, bezeichnet B. F i s c h e r - W a s e l s die Latenzzeit als ein "Grundgesetz". Nach F.H. M ü l l e r (131) kann die Latenzzeit bis zu drei Jahrzehnten betragen, nach L i c k i n t (113) umfasst sie 20 bis 50 Jahre und nach W. F i s c h e r (53) $\frac{1}{6}$ bis $\frac{1}{3}$ der Lebensdauer.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, wie komplex der Begriff der Latenzzeit ist (so z.B. B. N e w - c o m b e , S c o t t , zit. bei 113).

K.H. B a u e r ist der Ansicht, dass die "Cancerisierung" erst dann in Erscheinung tritt, wenn die Zellteilung eine "Zellteilung ohne Ende ist" und damit das autonome Wachstum auslöst; die "Cancerisierung" ist eine potentielle Energie, die erst mit der Zellteilung in Gang gesetzt werde. Durch die Summation verschiedener Krebsnoxen kommt es zu

einer Latenzzeitverkürzung im Sinne der Syncarcinogenese (K.H. B a u e r , 8). Nach T e u t s c h l ä n d e r (zit. bei 17) bestimmen konstitutionelle Faktoren die Dauer der Latenzzeit, nach H i t t m a i r (zit. bei 113) läuft das Mesenchymversagen oder der Mesenchymaufbruch im Alter mit der Tumordisposition parallel.

C) Zur Frage eines Zusammenhan-
=====
ges zwischen Rauchen und
=====
Krebs der Atemwege .
=====

1.) Chemie des Tabakrauches.

Im Tabakrauch, dem Produkt einer trockenen Destilla-
tion mit einer Wasserdampfdestillation, liegen eine ganze
Anzahl verschiedener Substanzen vor, die beim Zigaretten-
rauchen inhaliert werden (184). In der Hauptsache handelt
es sich um Kohlenwasserstoffe, Nikotin, Harze und Harzsäu-
ren. Über eine krebserzeugende Wirkung des Zigarettenpapiers
ist bisher noch nichts bekannt (L i c k i n t (112),
D o l l u. H i l l (42) u.a.).

Im Rauch sind enthalten: a) die Destillationsprodukte,
b) die Verbrennungsprodukte.

Aus den Verbrennungsprodukten stammen

a) Tabakteer und Tabakruss.

N e d o p i l , L u d w i g , E. u. R u b n e r
(zit. bei 113) wiesen erstmalig auf das Vorkommen von Teer
im Tabakrauch hin.

S c h ü r c h (167) fand im Tabakteer ziemlich viel
unveränderte Pflanzenstoffe, die beim Rauchprozess mit
grosser Wahrscheinlichkeit in einen hochdispersen Zustand
überführt werden.

P r e i s s (zit. bei 113) ist der Ansicht, dass der
Tabakteer als Stabilisator des kolloidalen Systems "Rauch"
wirkt, wobei dessen Resorption von dem Grade der dispersen
Verteilung des Nikotins im Rauch abhängt.

Experimentelle Untersuchungen ergaben, dass ca. 70 g
Teer in 1 kg Rauchtabak enthalten sind (113), dies ent-
spricht einer Menge von 200 Zigarren oder 1000 Zigaretten.

Die carcinogenen Teerprodukte leiten sich alle vom Benzol ab und sind praktisch stickstofffrei (185).

b) Carcinogene Kohlenwasserstoffe.

Aus dieser Gruppe wird insbesondere dem 3:4-Benzpyren und dem 1:2-Benzanthrazen eine carcinogene Wirkung zugeschrieben (42, 152 u.a.).

Carcinogene Kohlenwasserstoffe im Tabakteer wurden erstmals von R o f f o (151) nachgewiesen, C o r r e a , ein Mitarbeiter R o f f o 's (zit. bei 113), fand ferner, dass ein besonders hoher Gehalt an Benzpyren in den sogenannten "Blonden Tabaken" vorkommt. Nach Untersuchungen von W e n u s c h (183) enthalten die Tabakblätter beachtliche Mengen an Kohlenwasserstoffen der Paraffinreihe, die durch Destillation in Rauch übergehen. S c h ü r c h (169) glaubt, dass ein Kohlenwasserstoff mit der Brutto-Formel $C_{20}H_{12}$ dem synthetischen Benzpyren identisch sei.

Erstmals wurde 1954 im Kondensat des Rauchs von 100 Zigaretten durch C o m m i n s , C o o p e r u. L i n d s e y (zit. bei 113) 3:4-Benzpyren neben Anthrazen und Pyren nachgewiesen. Dies gelang mittels Ultraviolettabsorptionsspektrum und nur bei bereits angerauchten Zigaretten.

H u e p e r (77) zweifelt die Möglichkeit einer Entstehung carcinogener Kohlenwasserstoffe beim Rauchvorgang an. Der Direktor des Gouvernment's National - Cancer Institut (USA), I. R. H e l l e r (68a) hat Ende Juli 1957 erklärt, dass bei der Verbrennung des Tabaks chemische Umsetzungen gewisser Kohlenwasserstoffe stattfinden, die zur Entstehung cancerogener Stoffe führen. Es sei jedoch bis heute unbekannt, welche dieser Verbindung die schuldige ist (kompliziert-strukturelle Substanzen).

L e t t r é und J a h n (zit. bei 113) messen den Untersuchungen R o f f o 's insofern keine Bedeutung zu, als sie zu sehr von der üblichen Rauchentstehung abweichen.

D a w y d o w s k i (zit. bei 113) stellte fest, dass bei schnellem Rauchen mehr teerartige Produkte entstehen als bei langsamem Rauchen. W o l m a n n (189) fand eine Parallele zwischen der Menge der im Tabakrauch nachweisbaren Teerprodukte und der Länge der gerauchten Zigarette, wobei nach seiner Ansicht der Tabak selbst ein gutes Absorbens der Teerprodukte sei.

c) Nikotin.

P h i l i p p s o n (zit. bei 112) prägte die Bezeichnung "Nikotinkrebs". Inzwischen ist die Ansicht, dass dem Nikotin eine krebserregende Wirkung zukomme, fallen gelassen worden (113).

O p i t z , V o r l a e n d e r u. J u n g (zit. bei 112) sind der Meinung, dass das Nikotin auf dem Wege über das vegetative Nervensystem sogar eine krebshemmende Wirkung ausüben könnte. B ö h n k e (zit. bei 113) misst dem Nikotin zwar keine cancerogene Eigenschaften zu, doch könnte es durch eine Allgemeinschädigung fördernd auf die Krebsbildung einwirken, indem z.B. die "Krebsabwehr" ungünstig beeinflusst wird. B u f f (zit. bei 113) weist darauf hin, dass mit zunehmendem Alter eine steigende Nikotinempfindlichkeit eintritt.

d) Arsen.

Im Tabak ist der Arsenikgehalt nur minimal und es ist kaum anzunehmen, dass er ein verantwortlicher Faktor bei der Br.-C.-Entstehung ist (42, 10 u.a.). L i c k i n t (111) schreibt dem Arsen höchstens eine Wirkung im Sinne der Syncarcinogenese B a u e r 's zu.

Das Vorkommen von Arsen konnte in Tabaksaucen und in Tabakbeizen festgestellt werden (B o e n i n g , G r o s s , C. und N e l s o n , zit. bei 113). Verlässliche Parallelen zwischen Arsengehalt des Tabaks und der Br.-C.-Häufig-

keit wurden nicht beobachtet (113).

Untersuchungen von D a f f , D o l l u. M.N. K e n - n a w a y (38) ergaben, dass sich ein relativ hoher Arsen-
gehalt (24-106 mg As_2O_3 /kg) in Kentucky- und Virginiataba-
ken, ein mittlerer in einigen österreichischen, schweizeri-
schen und italienischen, ein ausgesprochen niedriger Arsen-
gehalt dagegen in türkischen, französischen, polnischen und
bulgarischen Tabaken findet.

N e ĩ l l i g a n (zit. bei 113) fand bei Zigaretten-
rauchern nur 1/15, bei Zigarrenrauchern 1/8 und bei Pfeifen-
rauchern 1/4 des im Tabak enthaltenen Gesamtarsens in der
Mundhöhle vor.

e) Glycerin, aromatische Amine und andere fragliche cancerogene Substanzen im Tabakrauch.

Akrolein, entweder in Spuren im Tabak vorkommend oder
absichtlich als Feuchthaltemittel dem Tabak beigelegt, wird
beim Rauchprozess in Glycerin umgewandelt. Dem Glycerin
kommt aber keine entscheidende Bedeutung für die Genese des
Br.-C. zu (K ü c h l e , zit. bei 113). D r u c k r e y
(45) hält die aromatischen Amine im Tabakrauch für mögliche
krebserregende Faktoren, ohne dass hierfür ein Beweis vor-
liegt, vorkommende Harze und ätherische Öle werden als
krebserregende Noxen nicht diskutiert (113).

2.) Zigarettenfilter.

Auf Grund zahlreicher Untersuchungen, z.B. W a h l
(zit. bei 113, u.a.), kann für eine zuverlässige Wirkung
von Zigarettenfiltern keine Garantie gegeben werden. Ein ge-
wisser Schutz gegen die Teerprodukte im Tabakrauch ist unter
Umständen vorhanden; gleiches gilt für Filter in sogenannten
"Gesundheitsspitzen". W o l m a n n (189) fand, dass die
Länge des benutzten Filters mit der Menge der im Tabakrauch

nachweisbaren Teerprodukte parallel gehen müsse, um wirksam zu werden.

D r u c k r e y (46) fand in gebrauchten Zigarettensfiltern nur harmlose Teerfaktoren, aber keine cancerogenen Substanzen. Seiner Ansicht nach passieren die gefährlichen polycyclischen Kohlenwasserstoffe quantitativ die Filter und gelangen in die Atemwege, besonders in die Lungen. Diese Feststellung gilt für alle Filterarten, z.B. Denicotea-Micronitfilter und Filter aus Viskoseschwamm (53, 30, 194 u.a.).

L.E. B u r n e y (68a) meint, dass die von verschiedenen Zigarettenfirmaen bis heute erzielten Kenntnisse über Spezialfilter noch keine gültige Beurteilung der Frage erlauben, ob diese Filter die Br.-C.-Gefahr beseitigen oder herabmindern.

3.) Der mutmaßliche physiologische Entstehungsmechanismus des "tabakogenen" Krebses des Respirationssystems.

Das Charakteristische des Carcinoms liegt im Reaktionssystem der lebenden Zelle. Die "Cancerisierung" (K.H. B a u e r) erfolgt an der einzelnen Zelle, ohne dass primär der ganze Körper "vergiftet" wird. Die einzelnen Reize summieren sich in der Zelle und führen ohne erkennbare Zwischenstadien zum Carcinom. Der Effekt tritt erst nach einer längeren Latenzzeit ein. Diese Veränderung scheint die Mehrzahl der Zellbestandteile zu treffen. Wahrscheinlich tritt eine irreversible Veränderung der Nucleoproteide ein. Hier ergeben sich Parallelen zur Mutation (8). Es wird vermutet, dass eine Plasmaduplikation in der Krebszelle vorliegt (131), da Speicherungen carcinogener Substanzen in den Mitochondrien des Plasmas gefunden wurden.

Untersuchungen von O' C o n n o r (zit. bei 113) weisen eine Proportionalität zwischen aerober Glykolyse und Zahl der Zellteilungen nach. L e t t r é u. H i r s c h

(zit. bei 47) sehen dagegen die unvollkommene Oxydation als Characteristicum der Tumorzelle an. Offenbar geht dem alternenden Organismus die Abwehrkraft mehr und mehr verloren, dies könnte mit der natürlichen Alterung des Stützgewebes und des reticuloendothelialen Gewebes zusammenhängen (8, 131, 155 u.a.).

Ein Carcinom hat dort den besten Nährboden, wo das mesenchymale Gewebe verbraucht oder aber chronischen, toxischen Schädigungen ausgesetzt ist, wie z.B. beim Rauchen (192). Dem Nikotin kommt dabei eine unterstützende Wirkung durch Lähmung vegetativer Gegenregulationen zu (B e r g e r h o f f u. J a n k a u, zit. bei 113). Ausserdem sind B e r g e r h o f f u. J a n k a u der Ansicht, dass durch das Rauchen die Empfindlichkeit der Gewebe abgestumpft wird. F.H. M ü l l e r (131) nimmt an, dass kontinuierliches, über Jahre und Jahrzehnte andauerndes Rauchen zu einer allgemeinen Umstimmung des Organismus führt, welche die Carcinomentstehung am Orte der Reizeinwirkung erst ermöglichte. G r é n a n t (zit. bei 113) fand, dass $\frac{2}{3}$ des eingeatmeten Rauches in der Lunge zurückbleiben.

Von W h i t e f e l d, A r n o t t u. W a t e r h o u s e (zit. bei 113) und L i c k i n t (106) wurde bei Rauchern eine verminderte Vitalkapazität bei bedeutendem Anstieg der Residualluft festgestellt. Infolge der mangelhaften Spontanreinigung der unteren Atemwege können die carcinogenen corpusculären Substanzen dort längere Zeit an Ort und Stelle ihre Reizwirkung entfalten.

Die Reiztheorie hat unbestritten nach wie vor ihren Platz in der Krebsgenese behauptet (156). Dabei kommen chemische, bakterielle und mechanisch-physikalische Momente in Frage.

W y n d e r (191) beobachtet, dass in Epithelien ohne Vorliegen eines chronischen Reizzustandes sehr selten Carcinome entstehen. Alle exogenen Noxen sind für den menschlichen Organismus in irgendeiner Form körper- und natur-

fremd, so auch der Tabak (194). Gegen diese Noxen hat der menschliche Organismus kaum Abwehrreaktionen.

Von H e y m i n x (zit. bei 44) werden Krebskeime im Tabak vermutet, die durch Infektion des Zahnfleisches in den Organismus eindringen und dort Carcinome verursachen können.

Erstmals wies S o e m m e r i n g (zit. bei 113) 1795 auf die aetiologische Bedeutung zwischen Tabakrauchen und Br.-C. hin.

Interessant ist die Feststellung F l e c k s e d e r 's (zit. bei 106), dass bei allen untersuchten bronchialkrebskranken Frauen endokrine Störungen vorlagen.

4.) Der Krebs der "oberen und unteren Rauchstrasse".

Die "Rauchstrasse".

Dieser Begriff wurde von L i c k i n t (113) vor etwa 28 Jahren geprägt.

Die Rauchstrasse reicht theoretisch von den Lippen über Mundhöhle - Rachen - Kehlkopf - Trachea - Bronchien - bis in die Alveolen.

a) Die "obere Rauchstrasse".

Die obere Rauchstrasse beginnt bei den Lippen und endet ungefähr am Kehlkopfeingang. Zunge, Zahnfleisch und Wangenschleimhaut sind natürlich ebenfalls dem Einfluss des Tabakrauches ausgesetzt.

Bei den Carcinomen der oberen Rauchstrasse besteht ein deutliches Überwiegen des männlichen Geschlechts.

Auf Grund zahlreicher Veröffentlichungen lässt sich hier ein Verhältnis zwischen Männern gegenüber Frauen von 10 : 1 aufstellen (L i c k i n t (113), v. H a b e r e r , H e i d r i c h , R i b e r a , v. B e r g m a n n , W h i t e h e a d , C h i a r i , H e s s e (zit. bei 113) u.a.).

Im allgemeinen umfassen aber die Statistiken der Krebse der oberen Luftwege zu wenig Krankheitsfälle, um hieraus gültige Rückschlüsse ziehen zu können (s. z.B. B l ü m l e i n).

Carcinom der Mundhöhle.

Im in- und ausländischen Schrifttum herrscht unter den Autoren Übereinstimmung darüber, dass die Carcinome der Mundhöhle erheblich abgenommen haben. Bei Männern werden sie häufiger angetroffen als bei Frauen. Dieses Carcinom zeigt ein umgekehrt proportionales Verhältnis zur rapiden Zunahme des Br.-C.

Pfeifenraucher neigen im allgemeinen mehr zum Lippenkrebs, Zigarettenraucher zum Br.-C. (S a d o w s k y , G i l l i a m , C o r n f i e l d (zit. bei 113), J. C l e m m e s e n (27), L e v i n u. G o l d - s t e i n (104), W y n d e r (194) u.a.).

H u e p e r (79) schreibt: "Obwohl Lippen- und Oral-mucosa beständig mit Zigarettenrauch in Berührung kommen, besteht kein statistisch erwiesener Zusammenhang zwischen Rauchen und Krebs dieser Organe."

Vor 100 Jahren aber hat V i r c h o w (zit. bei 113) im Tabakmissbrauch eine Ursache für Lippen-, Zungen- und "Halskrebs" vermutet.

v. H a b e r e r (zit. bei 112) stellte fest, dass im Pustertal auffallend viele Frauen, die dort häufig Pfeife rauchen, an Lippencarcinomen erkrankten. Ähnliche Beobachtungen machte P e t i t t (zit. bei 112) in Amerika bei farbigen Frauen, die ebenfalls in grosser Zahl Pfeifenraucherinnen sind. Sie erkrankten viermal häufiger an Lippencarcinom als weisse Frauen.

v. B r u n s u. B a r d e l e b e n (zit. bei 113) meinen, dass Lippencarcinome auch bei Nichtrauchern vorkämen. Aetiologisch seien hierfür zu heisses Essen und Trinken oder schadhafte Zähne und die Lues anzusehen.

Zungencarcinom.

Zungencarcinom wird häufig beiluetischen Patienten beobachtet (B l o o d g a r d , S c h e r b e r , V i l a - n o v a , B e j a r a n o , F o u r n i e r , zit. bei 113).

Als Vorstufe des Zungenkrebses wird die Leukoplakie, bei Kombination von Rauchen und Lues, gewertet (B l o o d , B l o o d g a r d , F o u r n i e r , E r b , Z e i s s l , zit. bei 113, u.a.).

Meistens wird der Zungenkrebs bei starken Rauchern gefunden (F e l d m a n n , S c h u c h a r d t , A b b e , zit. bei 113, u.a.).

Pharynxkrebs (= Ph.-C.).

Im Rachen trifft sich der durch Mundhöhle und Nase eingesogene oder ausgestossene Tabakrauch, so dass hier eine besonders intensive Beeinflussung der Schleimhäute gegeben ist. Daher leidet auch ein Grossteil der Raucher an Pharyngitiden (H e i n z , B r ü n i n g s , S t a e h e l i n , B r e s l o w , zit. bei 113).

Die eventuell zum Krebs des Pharynx praedisponierenden Faktoren, wie chronische Entzündungen, wurden in dem Kapitel "Infektiöse Noxen" ausführlich behandelt.

S c h u h m a c h e r (zit. bei 44) fand unter 135 Ph.-C.-Patienten 129 Männer, davon eine grosse Zahl starker Raucher. C l e m m e s e n (30) stellte anhand statistischer Berechnungen fest, dass beim Ph.-C. auf 56 Männer 15 Frauen kommen. Hier bestehe wie beim Br.-C. eine ausgesprochene Disposition beim Mann. Nach L i c k i n t (111) sinkt beim Ph.-C. in den letzten Jahrzehnten die Mortalität, nicht aber die Morbidität.

S t e i n e r (zit. bei 113) nennt das Ph.-C. "Cancroid" des Zahnfleisches.

b) Die "untere Rauchstrasse".

Das Larynxcarcinom (= La.-C.).

Ryan, John, McDonald u. Devine (156) nehmen an, dass die physiologischen Funktionen am Larynx bei Rauchern und Nichtrauchern die gleichen sind. Die falschen Stimmbänder am Kehlkopf bilden eine leicht verengte Zone, unterhalb derer die Kehlkopfkommer einen etwas weiteren Raum umschliesst. Unterhalb der Kommer findet sich eine weitere Verengung für den, die Trachea nach abwärts durchstreichenden Luftstrom. Tritt der Luftstrom in die Subglottis ein, so wird der Querschnitt etwas grösser. Er bleibt bis zu den Bronchien konstant. Grundlage für diese Überlegung bildeten eingehende experimentelle Untersuchungen von W.A. Proetz (zit. bei 156).

Wenn der Tabak die enge Stelle der Stimmbänder passiert hat, schlägt er sich teilweise auf den Stimmbändern, in der Kehlkopfkommer und in der Subglottis nieder. Blümlein (17) ist der Ansicht, dass die Oberfläche der Stimmbänder infolge ihrer anatomischen und physiologischen Eigentümlichkeiten exogenen Krebsnoxen optimale Einwirkungsmöglichkeiten bietet. Der Larynx und besonders die Stimmbänder stellen sozusagen einen "locus minoris resistentiae" dar. Auch bei maximaler inspiratorischer Öffnung der Stimmritze bedeuten die Stimmbänder ein Hindernis für den Strom der Atemluft. Die Möglichkeit einer besonders reichen Ablagerung der im Tabakrauch schwebenden Teerstoffe ist infolgedessen gegeben.

Die Ansicht über Zu- oder Abnahme des La.-C. in den letzten Jahrzehnten ist nicht einheitlich. Blümlein (17) kommt auf Grund seines klinischen Erfahrungsgutes von 248 La.-C. zu dem Schluss, dass das La.-C. erheblich angestiegen sei, daher gelte für das La.-C. in gleicher Weise, was für das Br.-C. zutrefte. Nach statistischen Unterlagen betrage der Anstieg an La.-C. in den letzten Jahrzehnten ein

Zehnfaches gegenüber früher. Der Larynx sei innerhalb der Atmungsorgane als eine besondere Krebslokalisation zu werten.

Im Verhältnis zu anderen Krebserkrankungen ist das La.-C. aber ein relativ seltenes Leiden (ca. 1 % aller Carcinome). Nach R. M a u r e r (120) ist das La.-C. bei starken Rauchern nicht häufiger anzutreffen als in der Vergangenheit.

Der Larynx liegt an der Scheidegrenze zwischen "oberer und unterer Rauchstrasse". Zweifellos gelangen aber auch beim Nicht-Inhalieren, wie es bei Zigarren- und Pfeifenrauchern fast allgemein der Fall ist, Verbrennungsprodukte des Tabaks mit der Atemluft in die tieferen Atemwege. Selbst beim Passivrauchen, das noch ausführlicher besprochen wird, kommt der Tabakrauch in die tieferen Atemwege.

Nach L i c k i n t (112) ist das Kehlkopfepithel für Tabakprodukte aufnahmefähiger als die Schleimhäute der Mundhöhle, wo sie durch Speichel und Rachenschleim verhältnismässig rasch weggeschwemmt werden.

Starkes Rauchen allein oder in Verbindung mit Alkoholumismus fördert die Entstehung eines La.-C. (W y n d e r (194)). Die nicht inhalierenden Pfeifen- und Zigarrenraucher hätten eine grössere Aussicht an einem La.-C. als an einem Br.-C. zu erkranken. Nach statistischen Erhebungen M u s t a k a l l i o 's (132) waren sämtliche an La.-C. gestorbenen Patienten Raucher, die verhältnismässig jung zu rauchen begonnen hätten. Für M u s t a k a l l i o hat das Rauchen zum La.-C. dann causalgenetische Bedeutung, wenn der Tabakrauch unmittelbar auf den Entstehungsort des Carcinoms einwirken kann. Er nimmt an, dass mindestens 50 % der Fälle durch Tabakrauchen bedingt seien. Das Überwiegen der körperlichen Arbeiter ist eindeutig (ca. 90 %). Vor dem 40. Lebensjahr käme ein La.-C. selten zur Beobachtung.

B l ü m l e i n (17) macht nur den Zigarettengenuss, nicht das Zigarren- oder Pfeifenrauchen, für den Anstieg

des La.-C. verantwortlich. L e t t r é (100) weist auf das La.-C. als Musterbeispiel eines Reizcarcinoms im klassischen Sinne V i r c h o w 's hin.

Wie R. M a u r e r negiert auch O b e r l i n g (137) eine Zunahme des La.-C. nach dem 2. Weltkrieg. Er wirft die Frage auf, warum die fehlende Zunahme nach dem Kriege ignoriert werde, wenn doch das Rauchen einen so entscheidenden Einfluss auf die Genese des Krebses der Atemwege haben soll. Nach Ansicht L i c k i n t 's (113) kommen die Teerstäubchen des Tabakrauches in der Larynxschleimhaut nicht so leicht zur Ablagerung. Ausserdem bestehe, wie schon ausgeführt, eine grössere Resistenz der Kehlkopfschleimhaut gegenüber Carcinomen.

Neben M u s t a k a l l i o (132) fanden auch B u r r o w , B r e w e r , R o f f o (zit. bei 113), B l ü m l e i n (17), W y n d e r (192) u.a. unter den Larynxcarcinompatienten sehr starke Raucher. G r a h a m u. W y n d e r (193) sind der Ansicht, dass auch nach längerer Tabakabstinenz ein La.-C. entstehen kann.

Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtraucher ist nach T h o m s o n 5:1, nach C h i a r a i 6-7:1, nach J u n g h a n n s 15:1 und nach K r a f t 20:1 (zit. bei 113).

S c h a c h t , H o f f m a n n , F ü r b r i n g e r , G e r h a r d , P h i l i p p s o n , J a n k a u , Y o u n g , R u s e l l , B r o w n l e e , C o l l i s , F l e c k s e d e r u.a. (zit. bei 113) stellen die Frage des Causalzusammenhanges zwischen Rauchen und La.-C. zur Diskussion.

W y n d e r (194) meint, dass das La.-C. mit dem Tabakverbrauch ansteige. Zahnlosigkeit sei unter La.-C.-Patienten sehr häufig anzutreffen.

Auch in Indien nahm das La.-C. nach Einführung des Zigarettenrauchens erheblich zu (S a n g h v i , 160).

M e y e r s o n (zit. bei 113) ging von der Überlegung

aus, dass sich am Kehlkopf des Rauchers im Gegensatz zum Nichtraucher krankhafte Veränderungen finden lassen müssten, wenn dem Rauchen eine schädliche, cancerogene Wirkung zukommen solle. Auf Grund von ausführlichen Untersuchungen beschrieb er den "Raucherkehlkopf", d.h. pathologische Veränderungen am Larynx im Sinne einer Kehlkopfkeratosis (Schwellungen und myxomatöse Veränderungen). R y a n , D e v i - n e u.a. (155) stellten mit eigenen Versuchen fest, dass mit ansteigendem Tabakverbrauch die Dicke des Epithels zunimmt.

M a x w e l l (121) nimmt eine Abnahme des La.-C. an und meint, dass exogene Noxen, vor allem Zigarettenrauchen, niemals als aetiologische Faktoren für die Genese des La.-C. in Frage kämen. Dieser Ansicht schliessen sich auch R. M a u r e r (120) und E.L. K e n n a w a y (86) an.

Die Latenzzeit beim La.-C. beträgt nach B l ü m - l e i n (17) mehrere Jahrzehnte.

Das Verhältnis von Männern zu Frauen beim Kehlkopfkrebs.

Unter den relativ wenigen La.-C.-Patienten, die in den in- und ausländischen Statistiken angeführt werden, befinden sich nur sehr wenig Frauen. Im Durchschnitt ist ein Verhältnis Männer : Frauen von 10 : 1 festzustellen. In einzelnen Statistiken sind allerdings 30 mal mehr Männer als Frauen verzeichnet.

Der männliche Kehlkopf neigt eher zu maligner Entartung als der weibliche (L i c k i n t (113)). Schon V i r c h o w hat darauf hingewiesen, dass die Pachydermia laryngis vorwiegend bei Männern gefunden wird.

Kehlkopf- und Trachea-Ca. stehen beim Manne in der Häufigkeit sämtlicher Krebserkrankungen an 8., bei Frauen an 18. Stelle (J. C l e m m e s e n , 29).

R o f f o und Z a n g e (zit. bei 113) sind der Ansicht, dass mit der zunehmenden Angewohnheit zu inhalieren

und der damit verbundenen starken Durchflutung des Larynx mit Tabakrauch auch das La.-C. stark ansteige. In gleicher Weise äussern sich auch J a c k s o n (80), B l ü m - l e i n (17) u.a.

Nach Ansicht W y n d e r 's (zit. bei 187) ist eine tatsächliche Zunahme des La.-C. zu verzeichnen. Als Todesursache träte es aber nicht in gleichem Maße in den Vordergrund, da es in der Regel leichter diagnostiziert und entsprechend behandelt werden kann als das schwerer diagnostizierbare, tiefsitzende Bronchial-Carcinom. Auch sind die therapeutischen Erfolge grösser seit mit Beginn der antibiotischen Ära das Gebiet der operativen Eingriffe erheblich erweitert werden konnte.

E.L. u. M.N. K e n n a w a y (85) stellten keinen echten Anstieg des La.-C. fest, doch fiel ihnen auf, dass besonders Kellner vom La.-C. befallen werden. In diesem Zusammenhang erwähnt M a r t i n (zit. bei 113), dass Lehrer, Sänger und Redner relativ häufig unter Kehlkopfpatienten zu finden seien. Diese Tatsache führt er, wie auch R. M a u r e r (120) auf eine Überanstrengung der Stimmbänder zurück.

Ein weiteres aetiologisches Moment für das La.-C. könnte die häufig gleichzeitig gefundene Dentalsepsis sein (M a r t i n , zit. bei 113). C u m m e r berichtet von Leukoplakieformen, die durch starkes Rauchen hervorgerufen worden seien und kommt zu dem Schluss, dass diese Schädigung mit den Zähnen in Verbindung stehe (zit. bei 155).

Nach K i r c h n e r u. M a l k i n (zit. bei 193) sollen auch Septumdiviationen und, dadurch bedingt, häufiges Verstopftsein der Nase die Krebsentstehung am Kehlkopf begünstigen. Auch dem Alkohol wird eine krebsbegünstigende Wirkung innerhalb des Larynx zugeschrieben (W y n d e r (194), M u s t a k a l l i o (132), M a r s c h i k (118) S c h r e k (166) u.a.).

Von den chronischen Infektionen als praedisponierenden Faktor wurde schon gesprochen (W y n d e r (194), M u s t a k a l l i o (132), L i c k i n t (113)). Vereinzelt trifft man Lues bei Kehlkopfkrebspatienten an (M a r s c h i k , 118).

Die Sideropenie als möglicher aetiologischer Faktor wurde bereits erwähnt. Sie ist besonders in Schweden beobachtet worden (A h l b o m , 1).

Die häufige Carcinomentstehung im Gebiet operativ entfernter Papillome bzw. in Narbengewebe (z.B. nach Röntgen- oder Radiumbestrahlungen) wurde bereits diskutiert.

R. M a u r e r (120) schreibt: "Es handelt sich um ein Zusammenwirken mehrerer exogener Agentien im Sinne der Syncarcinogenese B a u e r 's (8) mit familiärer Krebsdisposition."

Tracheacarcinom.

Da die Schleimhäute der Luftröhre aus noch ungeklärten Gründen sehr resistent sind, ist das Luftröhrencarcinom relativ selten (L i c k i n t , 113). Auf 300 bis 800 Kehlkopftumoren entfällt nur ein Tracheatumor (H o l l i n g e r , N o v a k und J o h n s t o n , zit. bei 113).

Tracheacarcinome infolge Tabakrauchinhalation werden durch Übergreifen pharyngealer und laryngealer Katarrhe und anderer entzündlicher Veränderungen der Nachbarorgane begünstigt (v a n N o o r d e n , B r e s l e r , T r e y m e n n , C r a m e r , zit. bei 113).

Bronchuscarcinom.

Nach S u t h e r l a n d (zit. bei 109) gibt es keinen klinischen oder statistischen Beweis für die Annahme, dass das Rauchen einen wesentlichen Faktor bei der Entstehung des Br.-C. bedeutet, zumal z.B. in England das Verhältnis Raucher : Nichtraucher bei Männern 10 : 1 sei und daher

selbstverständlich mehr Raucher als Nichtraucher erkranken müssten. Es käme auch niemand auf den Gedanken, dass etwa die Glatzenbildung eine Folge des Rauchens sei, weil 90 % der Glatzenträger Raucher sind.

Andere Kliniker nehmen dagegen einen Causalzusammenhang zwischen Br.-C. und Rauchen an (153, 108, 141 u.a.).

Das signifikante, kontinuierliche Ansteigen der Mortalitätsquote des Br.-C. in den Statistiken zahlreicher Länder warf gleichzeitig die Frage auf, wodurch der Anstieg bedingt sein könnte.

Es ergeben sich vor allem zwei Umstände, die zu diesem signifikanten Anstieg geführt haben könnten:

- 1.) die atmosphärische Verunreinigung und
- 2.) das Rauchen.

Punkt 1.) wurde in dem Kapitel "Umweltfaktoren der Luft als mögliche cancerogene Noxen" schon eingehend besprochen, so dass hier im wesentlichen nur "das Rauchen" behandelt wird.

8 Tage vor Beginn des Kongresses der American-Medical Association in Atlantic City am 8. Juni 1955 (186) erklärte ihr neuer Präsident Elmer H e s s , dass zwischen Rauchen und Br.-C. kein Causalzusammenhang bestehe und diesbezügliche Statistiken zu falschen Schlüssen Anlass gäben.

Andererseits wies H a m m o n d (65) an Hand von Tabellen nach, welche Raucher am meisten vom Br.-C. befallen würden. Gemeinsam mit seinem Mitarbeiter H o r n prüfte er die Lebensgewohnheiten von 188 078 Rauchern in den Jahren 1952 bis 1955. Er konnte feststellen, dass Raucher, insbesondere Zigarettenraucher, mit siebenfacher Wahrscheinlichkeit früher an Br.-C. sterben als Nichtraucher. In 32 Monaten sind nur 33 von 100 000 beobachteten Nichtrauchern an Br.-C. gestorben, jedoch 246 von den 188 078 Rauchern. Zwischen Zigarrenrauchern und Nichtrauchern war statistisch kein Unterschied. Pfeifenraucher wiesen die doppelte Krebstodesrate gegenüber Nicht- oder Zigarrenrauchern auf.

Der Untersuchungsausschuss der amerikanischen Tabak-industrie stellt zu diesem Bericht fest, dass er keinen Zusammenhang zwischen Rauchen und Br.-C. beweisen könne. Bei der statistischen Auswertung seien wichtige Tatsachen wie Umwelteinflüsse, Beschäftigung, körperlicher Zustand und seelische Verfassung, die erheblichen Einfluss auf die Gesundheit und Krankheitsanfälligkeit haben, nicht berücksichtigt worden.

S t a h r (zit. bei 113) wiederum hält die Reizung durch Tabakrauch für eine besonders verbreitete und verhängnisvolle Schädigung, deren Vermeidung bzw. Bekämpfung gleichen Wert habe wie die Bekämpfung von Berufsschädigungen.

J. B e r k s o n (13) weist auf die Mängel in den Statistiken, vor allem von D o l l u. H i l l (41, 42) hin: "Das Hin und Her in der Beurteilung dieser Untersuchungen, an denen angesehene Statistiker beteiligt sind, sei zugleich ein Schulbeispiel dafür, wie falsch es ist, signifikante Zahlen wie eine magische Beschwörungsformel hinzunehmen und darüber zu vergessen, dass eine zweckmässige Anwendung auf ausserordentlichen Widerstand stösst."

Treffend wird die gegenwärtige Situation, in dem Bestreben, eine Klärung der Pathogenese des primären Br.-C. herbeizuführen, in der Britischen Medizinischen Wochenschrift beleuchtet (K r e u z e r , 87): "Alles, was wir tun können, ist, zu zeigen, dass die Wahrscheinlichkeit eines ursächlichen Zusammenhanges zwischen einem Agens und einer Krankheit so gross ist, dass wir gezwungen sind, jede vorbeugende Haltung vorzunehmen, die wir nur vornehmen können und dass wir die Theorie akzeptieren, als ob bereits ein öffentlicher Beweis vorliege, bis eine weitere Forschung zu irgendeiner Modifikation geführt hat."

B e r a r d (11) erinnert daran, dass man den Tabak schon einmal für die Tuberkulose verantwortlich gemacht habe, eine Annahme, die sich später als irrig erwies.

K u s c h i n s k y (zit. bei 113) erklärt: "Es wurde die Hypothese vorgebracht, dass Lungenkrebs bei Rauchern auftrete, weil Leute, die rauchen, irgendwelche hormonale oder konstitutionelle Abnormitäten aufweisen, die ihre Empfänglichkeit gegenüber Lungenkrebs erhöht. Aber selbst, wenn dies bewiesen werden sollte, würde es nicht notwendigerweise Zigarettenraucher davon ausschliessen, sich dieser oder anderer Noxen in erhöhtem Maße auszusetzen."

G o h r b r a n d t (61) führt an, dass auch bei Nichtrauchern der Krebs der Atemwege zugenommen habe, nach F.H. M ü l l e r (131) um 4 %, nach Angaben W y n d e r 's u. G r a h a m 's (192) um 1,3 % und nach D o l l u. H i l l (42) um 0,3 %.

Nach H a m m o n d 's (65) Angaben übertraf die Zahl der Todesfälle an Br.-C. bei Zigarettenrauchern die Zahl der zu erwartenden Todesfälle um mehr als das Doppelte. A r k i n u. W a g n e r (zit. bei 151) teilen mit, dass sich unter den Br.-C.-Patienten 90 % starke Raucher fänden. T h y s (zit. bei 151) weist auf die Diagnoseirrtümer in den Statistiken über Todesursachen hin und erklärt: "Wer sagt uns, dass nicht viele Raucher ihr Leben durch einen Lungenkrebs beschlossen haben, der nicht erkannt wurde."

Von W y n d e r (194) erschien eine Veröffentlichung unter der Überschrift: "Wer raucht, riskiert", "nämlich seine Gesundheit auf der ganzen Linie" wie er weiter ausführt.

Auf der Conférence d'endémiologie du cancer du poumon (1952) wurde erklärt:

"Wenn der Tabak nicht als einzige Ursache des Lungenkrebses festgestellt werden kann, so besteht doch zweifellos eine Relation zwischen der Gewohnheit des Zigarettenrauchens und dem Lungencarcinom. Diese Beziehung ist proportional dem Lungenkrebs." Dem Einwand, dass Br.-C. schon in jugendlichem Alter, wenn auch relativ selten beobachtet werden und somit die Latenzzeit für die Carcinomentwicklung

bei dieser Gegebenheit kaum erreicht sein dürfte, begegnet L i c k i n t (111) mit der Feststellung, dass ein kleiner Teil der Raucher gegenüber Tabakteer so empfindlich sei, um bereits nach 20 Jahren oder noch früher an einem Br.-C. zu sterben. Bereits um die Jahrhundertwende wurde ein Anstieg der Bronchialkrebserkrankungen in Russland beobachtet (H a m p e l n , zit. bei 113). Später war dann in Sachsen, Berlin und den Industriegebieten ein allmählicher, doch progredienter Anstieg der Bronchialcarcinomfälle zu erkennen. In England war die Zunahme des Br.-C. erstmals auffallend in den Jahren 1923-1927, in Dresden dagegen schon in der Zeit von 1913-1917.

Hervorzuheben ist noch, dass in Island bisher kein erwähnenswerter Anstieg der Br.-C.-Mortalität festzustellen ist (D u n g a l , zit. bei 194). In Island wurde bekanntlich bis zur Besetzung des Landes durch die Amerikaner im zweiten Weltkrieg sehr wenig geraucht, es fehlen aber andererseits die chemischen, teils cancerogenen Verunreinigungen der Luft, die in hoch industrialisierten Gebieten nicht unbedeutend sind.

Erwähnung verdient die Beobachtung, dass in Ländern, in denen das Zigarettenrauchen zuerst Verbreitung fand, auch zuerst die Br.-C.-Mortalität anstieg (L i c k i n t , 113). Eine gewisse Übereinstimmung, unter Berücksichtigung der Latenzzeit, ist nach G r o s s e , B r i n c k m a n n und R a u (zit. bei 113) nicht von der Hand zu weisen. S t o c k s u. C a m p b e l l (173), D o l l u. H i l l (42), G r a h a m u. W y n d e r (192), L i c k i n t (113), M e t c a l f (127), F.H. M ü l l e r (131), O. G s e l l (64) und E.L. u. M.N. K e n n a w a y (85) halten die Tatsache, dass Br.-C. ohne Tabakeinwirkung nur selten vorkommt, für bemerkenswert.

Besondere Beachtung wird der Tatsache geschenkt, dass in 55-65 % der Fälle der rechte Hauptbronchus befallen wird (W. F i s c h e r , 53, K n o r r , N i s k a n n e n ,

zit. bei 113). L i c k i n t (113) führt hierzu aus, dass der rechte Hauptbronchus in einem Winkel von 25 Grad, der linke in einem Winkel von 48 Grad von der Trachea abzweigt; dies spreche für eine exogene Noxe in Bezug auf die Br.-C.-Pathogenese.

Der Begriff des Passivrauchens.

Viele Menschen müssen sich in verrauchten Räumen aufhalten, sie selbst sind jedoch Nichtraucher. D o l l (40) sieht in diesem Fall die Schädigung der Bronchien als geringer an, weil der Rauch erst das reinigende Filter der Nase passieren müsse; L i c k i n t (113) bezeichnet die Nasenschleimhäute als sehr resistent.

Viele Gründe sprechen für eine Relation zwischen Rauchen und Br.-C., doch ist der Verdacht, dass diese Beziehung nur scheinbar ist, nicht von der Hand zu weisen. H u e p e r (76), W. F i s c h e r (53), V o g l e r (180) u.a. sind der Ansicht, dass der Tabakrauch nur einer von vielen Faktoren sei, die zur Bronchialkrebsentstehung beitragen.

H u d s o n (zit. bei 42) schreibt: "Man hat nach reiflicher Überlegung davon Abstand genommen, einen anklagenden Finger gegen den Tabak zu erheben. Wahrscheinlich ist das Zusammentreffen mehrerer Umstände die Ursache."

Die vermuteten Beziehungen zwischen Alter bzw. Tabak-Konsum und Br.-C., das Verhältnis Raucher : Nichtraucher, die Geschlechtsverteilung beim Br.-C. und statistische Fehlerquellen sind dem Abschnitt "Statistik und Statistik-ergebnisse" vorbehalten.

5.) Experimentelle Untersuchungen.

Im Rahmen dieses Abschnittes werden die für unsere Betrachtungen wichtigen experimentellen Untersuchungen besprochen.

Es sei auf die Tatsache hingewiesen, dass sich sämtliche Versuche mit Tabaksubstanzen bzw. Verbrennungsprodukten des Tabaks durchschnittlich über 2 1/2 bis 3 Jahre erstreckten.

Tabaksaft.

1900 bereits konnte B r o s c h (zit. bei 113) durch Einreiben von Tabaksaft am Meerschweinchen atypische Epithelwucherungen am Ohr, jedoch keine echten Carcinome erzeugen.

Tabakteer.

Der bekannte Krebsforscher A.H. R o f f o (153) hat wohl die ausgedehntesten Untersuchungen vorgenommen. 1930 beschrieb er die erste Krebsentstehung am Kaninchenohr nach 204-tägiger Bepinselung mit Tabakteer. Interessant war dabei die Tatsache, dass die verschiedenen von R o f f o verwendeten Tabaksorten eine unterschiedliche Wirkung entfalteten, Kentucky-Tabake erwiesen sich am stärksten cancerogen.

Ähnliche Versuche wurden 1930 von C h i k a m a t s u (zit. bei 113) vorgenommen; auch S c h ü r c h u. W i n t e r s t e i n (168) benutzten bei ihren experimentellen Versuchen Tabakteer, doch konnten sie mit reinem Tabakteer keinen Krebs erzeugen. Dies gelang ihnen erst, nachdem sie den Versuchstieren zusätzlich cholesterinhaltige Nahrung verabfolgten. Ferner pinselten sie ein Ohr mit Tabakteer und das andere mit Steinkohlenteer, dessen cancerogene Wirkung bekannt ist. Wenn an dem Ohr mit Steinkohlenteer sich ein Carcinom entwickelt hatte, wurde das Ohr amputiert und das andere weiter mit Tabakteer bepinselt. Es zeigte sich dann am zweiten Ohr viel eher ein Carcinom als nach früheren Untersuchungen zu erwarten gewesen wäre.

Der durch Tabakteer erzeugte Krebs war ein typisches verhornendes Plattenepithelcarcinom. Ob es sich hier um Kumulations- oder Potenzierungsvorgänge handelte, welcher im vorliegenden Fall der Cancerisierungs- und welcher der Realisierungsfaktor war, lässt sich nicht entscheiden. Lü - F u - h u a , C o o p e r , L a m b , S a n - d e r s , H i r t und S u g i u r a (zit. bei 113) bestätigen an Hand eigener Versuche, dass bei kombinierter Tabakteer-Steinkohlenteerbepinselung die Carcinome früher auftreten.

Aus zahlreichen Untersuchungen S c h ü r c h 's und W i n t e r s t e i n 's (167, 168) ergab sich, dass der Zeitfaktor für die Entstehung von Carcinomen beim Kaninchen eine grössere Rolle spielt als man ursprünglich annahm.

Ausgedehnte Pinselungen mit Tabakteer an der Mundschleimhaut riefen auch nach mehrjähriger Behandlung keinerlei Veränderungen hervor.

F l o r y (56) konnte am Kaninchen keinen Krebs mit Tabakteer erzeugen, wohl aber am Rücken von Mäusen.

Tabakqualm und Tabakrauchinhalation.

Nach 3-jähriger Behandlung mit Tabakqualm konnte R o f f o (151) 1932 Hautkrebs am Kaninchenohr nachweisen.

C h a m p b e l l (zit. bei 113) erzeugte bei Mäusen durch Tabakqualminhalation Krebs; M e r t e n s (124) führte ähnliche Experimente durch. Bei dem Mäusestamm, den M e r t e n s verwandte, betrug die spontane Br.-C.-Rate 14 %, bei Tabakraucheinwirkung 30 %. Bei einem relativ grossen Versuchsmaterial entstanden durch das "Rauchen" in nur drei Fällen Carcinome (Bronchialcarcinome), wobei ungeklärt ist, ob der Grund darin lag, dass das Beräuchern in einer mit Frischluftventil versehenen Glaskammer geschah.

K r e s h o v e r (zit. bei 155) fand zumeist Epithelhyperplasie und Oedem des subcutanen Gewebes, wenn Tabakrauch auf Lippen und Ohren von Mäusen gebracht wurde; er fand ferner, dass die pathologischen Veränderungen an

kastrierten Tieren von sonst gleicher Behandlung geringer waren.

Auch E s s e n b e r g (50) gelang es, durch imitiertes Zigarettenrauchen Br.-C. zu erzeugen. Bei den Versuchstieren sah er gegenüber den Kontrolltieren eine Zunahme der Carcinome; dies bedeutet aber nur eine Erhöhung der Carcinomreaktion bei ersteren.

Versuche mit Raucherlungenextrakten.

T i m o f e e u. S c h e w t s c h e n k o (zit. bei 113) stellten aus Raucherlungen, und zwar aus Lungenabschnitten, die besonders stark mit Kohle und Staub durchsetzt waren, einen Extrakt her und erzeugten durch Verreiben dieser teerartigen Masse am Kaninchenohr Plattenepithelcarcinome.

Mechanische Zigarettenraucherversuche.

C o o p e r u. L i n d s e y (zit. bei 173) führten Untersuchungen mit dem Ergebnis durch, dass sie aus 500 Zigaretten 4 mg 3:4-Benzpyren erzeugen konnten. Ein mittlerer Raucher (150 Zigaretten/Woche) inhaliert demnach ca. 62 mg 3:4-Benzpyren im Jahr.

S c h m ä h l , C o n s b r u c h u. D r u c k r e y (zit. bei 113) gelang mittels Fluorescenzbestimmung der Nachweis, dass bei Zigarettenrauchinhalation ca. 90 % der carcinogenen Stoffe in der Lunge zurückbleiben.

Asbestkrebs.

Hingewiesen sei auf die Tatsache, dass an weissen Mäusen durch Asbeststaub Krebs erzeugt werden konnte (V o r w a l d u. K a r r , zit. bei 113). Die Erzeugung von Lungenfibrose durch Asbeststaub wurde von N o r d - m a n n u. S o r g e (135) beschrieben.

Experimentelle Untersuchungen mit radioaktiven Isotopen.

K a h l a u u. R a j e w s k i (145) setzten Mäuse Radiuminhalationen aus. Danach zeigten viele Tiere Laesionen

der Bronchus-Schleimhaut (atypische Epithelveränderungen), die identisch mit den Veränderungen bei Lungenadenomen sind; unter den einzelnen Mäusegruppen wurden allerdings grosse Abweichungen festgestellt. Ebenfalls haben L o r e n z (115) K e s t o n , E s c h e n b r e n n e r und D e r i n g e r (zit. bei 113) über ihre Versuche mit radioaktiven Isotopen an Mäusen berichtet. Auch sie beobachteten einen Anstieg des Bronchial-Carcinoms.

L i s c o u . F i n k e l (79) fanden meta- und neoplastische Bronchialepithelproliferationen bei Ratten, die radioaktiven Staub (Cerium) eingeatmet hatten. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit Plutonium, das man auf die Lungen von Ratten einwirken liess, erzielt.

D) S t a t i s t i k u n d S t a t i s t i k -
=====

e r g e b n i s s e .
=====

1.) Voraussetzungen für eine Statistik und Fehlerquellen.

Für jede Statistik, die zu Aussagen über irgendein Gebiet der Medizin herangezogen werden soll, ist ein möglichst grosses Zahlenmaterial zu fordern, damit sie nicht dem "Fehler der kleinen Zahl" unterliegt. In zahlreichen Statistiken ist die Zahl der Fälle viel zu gering, um daraus allgemeingültige Rückschlüsse ziehen zu können, eine Tatsache, die von den betreffenden Autoren z.T. selbst anerkannt wird.

Ferner muss das Ergebnis statistischer Untersuchungen zu dem gestellten Fragenkomplex in rechter Beziehung stehen, da anderenfalls auch aus grossen Reihenuntersuchungen weitgehend falsche Schlüsse gezogen werden können (s. Beispiel "Glatzenträger-Raucher" S. 46).

Ein Grundsatz der Statistik, nur solche Verhältniszahlen miteinander zu vergleichen, die eine annähernd gleiche Bevölkerungszusammensetzung zur Grundlage haben, ist heute selten anwendbar, da seit 1900 erhebliche Veränderungen innerhalb der Bevölkerung eingetreten sind. Geburtenbeschränkung, Ausfall von Geburten während der Kriegsjahre, hohe Verluste an jungen Männern in beiden Weltkriegen (bes. aus Deutschland), Flüchtlings- und Vertriebenenstrom innerhalb der europäischen Staaten, rapides Absinken der Säuglings- und Kleinkindersterblichkeit und höhere Lebenserwartung sind einige der hierfür zu nennenden Gründe.

Brauchbare Vergleichsstatistiken aus früheren Jahren sollten stets zu Gegenüberstellungen herangezogen werden, doch sind in Amerika z.B. derartige Statistiken erst seit 1933 verfügbar (M i l m o r e , B.K. (130)).

Ferner wäre zu fordern, dass das jeweilige Krankengut nicht nur nach Geschlecht und Altersgruppen, sondern auch nach Berufsgruppen aufgeschlüsselt wird.

Die amerikanische Death Registration Station hat eine Reihe von Statistiken überprüft und dabei festgestellt, dass die 19-fache Häufigkeitszunahme des Br.-C. in den Jahren von 1914-1950 auf Grund statistischer Mängel nicht als echte Zunahme anzusprechen ist. U.a. wurde gefunden, dass viele Statistiken, die nur auf einen Teilstaat Bezug nahmen, auf die Gesamtheit der USA übertragen wurden. Die Überprüfung zeigte ferner, dass in den USA das Br.-C. in den Jahren 1914-1930 einen prozentualen Anstieg von 9,1 % aufwies, der aber von 1930-1950 auf 8,1 % zurückging (M i l m o r e (130)). Von einem kontinuierlichen Anstieg kann also nicht gesprochen werden.

Auch eine ausführliche und detaillierte Statistik erlaubt nur eine wahrscheinliche Interpretation. Selbst D o l l u. H i l l , die sich mit der Tabakaetiologie des Br.-C. intensiv beschäftigt haben, geben zu, dass mit statistischen Aufzeichnungen allein niemals eine vollgültige Erklärung oder Bestätigung der gemachten Beobachtungen möglich sei.

L i c k i n t (113) weist bei Betrachtung des Causalzusammenhanges zwischen Rauchen und Br.-C. darauf hin, dass in den meisten Statistiken eine genaue Raucheranamnese ausser acht gelassen wurde.

Die Ansicht, die Lungenkrebszunahme in den letzten Jahrzehnten sei eine Folge der Überalterung, wird vor allem von S i t s e n , R i g g o n und K i r c h o f f (zit. bei 113) vertreten. Wenn also diese Zunahme lediglich eine Überalterungsfolge ist, wie auch R ö s s l e behauptete (154), dann liegt die Vermutung nahe, dass der Prozentsatz, den das Magencarcinom im Rahmen der Gesamtmortalität verliert, dem Lungen-Ca. zufällt.

Nach H u e p e r (79), O e s e r (138), D o l l

u. Hill (42), Wynder u. Graham (193), Gilliam (60), Tuyns (179), J. Clemmensen (29) u.a. ist die Br.-C.-Zunahme aber unabhängig von der relativen Alterszunahme der Bevölkerung, denn viele Frauen z.B. sterben schon vor Erreichung des Lungenkrebsalters an einem Genitalcarcinom.

Lickint bemerkt zu dem Problem der Überalterung, dass Amerika bedeutend weniger Kriegsverluste an jungen Männern hatte und dass dort die Diskrepanz der Geschlechter hinsichtlich der Br.-C.-Mortalität bedeutend grösser sei.

Im Zusammenhang mit der Frage der Überalterung muss auch darauf hingewiesen werden, dass rund 90 % der Todesfälle an Br.-C. auf die Altersgruppen über 50 Jahre entfallen.

2.) Bronchialkrebsanstieg infolge besserer diagnostischer Verfahren?

Es ist allgemein bekannt, dass in früheren Jahrzehnten die Erfolgsaussicht auf Diagnostizierung eines Br.-C. gering war, 1930 beispielsweise etwa 35,5 %, heute ist sie aber auf 72,8 % angestiegen (Donnenwill (44)). Dieser Unterschied muss bei vergleichenden Statistiken natürlich in Rechnung gestellt werden (Butler, Ritvo, Jackson, Regnier u.a., zit. bei 113).

Ferner wurden früher wesentlich weniger Sektionen vorgenommen, so dass viele vorhandene Carcinome ihrer Entdeckung entgingen. In alten Zeiten überliess man die Feststellung der Todesursachen mancherorts sogar Laien! Falsche Diagnosen dürften aber auch heute noch auf Totenscheinen nicht allzu selten sein.

Ohne Zweifel sind die Diagnosen auf Totenscheinen eine grosse Fehlerquelle, die zu statistischen Fehlschlüssen führen können. Aus dem gleichen Grund können auch Morbi-

ditätsstatistiken ungenau werden.

P a s q u a (140) nimmt andererseits an, dass die Sektionsstatistiken nach den Spezialgebieten der Chefärzte, die die Sektion vornehmen liessen, schwankten. Diese Meinung wird sonst kaum vertreten.

3.) Bronchialcarcinomzunahme in verschiedenen Ländern.

Das Br.-C. ist beim männlichen Geschlecht von der 8. über die 4. an die 1. Stelle aller Krebserkrankungen gerückt; jeder 3. männliche Ca.-Tote ist daher ein Bronchialkrebsfall, d.h. in Deutschland sind es etwa 25 - 30 % aller Krebstodesfälle (E n n i n g e r u. E i n f a l l , D i e t - r i c h , zit. bei 113).

Die besten Landesstatistiken liegen aus England vor; dort wurden 1947 9287 Lungenkrebstodesfälle registriert. Nach Anwendung der allgemein üblichen Fehlerquelle von 30 % (113), nach W. F i s c h e r (53) 50 %, hätten es nicht 9287, sondern 12000 Todesfälle sein müssen.

L i c k i n t (130) nimmt für Deutschland eine jährliche Br.-C.-Mortalität von 21000 an; sollte der Br.-C.-Befall in gleichem Ausmaße wie bisher weitergehen, dann stürben nach L i c k i n t 's Berechnung ungefähr 200000 Menschen in den nächsten 10 Jahren an dieser Krankheit. Nach B r e s l o w 's Angaben sterben in den USA jährlich 22000 Menschen an Lungenkrebs.

In der Altersgruppe von 45 - 74 Jahren hat sich in England und Wales die Sterbequote für Männer von 224 (1904) auf 829 (1954) pro Million Einwohner erhöht (D o l l u. H i l l (42)). Innerhalb der letzten 10 Jahre sei in allen Altersklassen oberhalb des vierzigsten Lebensjahres die Sterbequote an Br.-C. sowohl für Frauen als auch für Männer angestiegen.

Es starben 1944:	5331 Männer	1207 Frauen
1955:	14820 "	2451 "

an Tracheal-, Bronchial- oder Lungenkrebs.

	Männer		Frauen		Bezogen auf 100 000 Einw.
	1949	1952	1949	1952	
England und Wales	49,5	61,4	9,8	11,3	
Irland	15,1	22,2	4,5	7,3	
Schottland	41,4	56,3	9,8	11,3	
Canada	16,4	19,0	schwankt um 4,0		
Australien	16,7	20,8	3,6	4,3	
Neuseeland	21,6	31,5	3,9	5,1	
USA	21,5	26,1	4,9	5,4	
Niederlande	24,5	30,8	4,0	5,0	
Bundesrepublik	22,4	31,4	4,9	6,3	
Norwegen	9,0	11,9	3,6	5,4	
Finnland	29,8	38,7	nicht erfasst		
Italien	11,3	16,4	3,4	4,5	

Tabelle 1: Sterblichkeit in verschiedenen Ländern,
bezogen auf 100 000 Einwohner in den
Jahren 1949 und 1952.

4.) Das Verhältnis von Rauchern zu Nichtrauchern.

Nach G r o s s e (63) stirbt jeder 220. Nichtraucher, aber von den Rauchern jeder 16. an Bronchialcarcinom. In fast allen in- und ausländischen Statistiken sind die Zigarettensraucher in der Überzahl. Dies ist nicht verwunderlich, da ja die meisten Raucher heute Zigarettensraucher sind. Im Durchschnitt beträgt der Anteil der Nichtraucher an den Br.-C.-Patienten 2 % (W y n d e r u. G r a h a m , 193; L i c k i n t , 113; D o l l u. H i l l , 42 u.a.). Die Tatsache, dass sich unter den Br.-C.-Patienten 98 % Raucher und nur 2 % Nichtraucher finden, ist nicht überraschend, da das Gros der Bevölkerung zivilisierter Staaten raucht.

In erster Linie findet man unter den Br.-C.-Kranken starke und sehr starke Raucher (die siebenfache Anzahl sehr starker Raucher gegenüber den Vergleichsfällen), bei den Frauen sind es 3-4 mal soviel Raucherinnen wie Nichtraucherinnen (M.L. L e v i n , H. G o l d s t e i n u. P.R. G e r h a r d t , 104). In England sind unter den nicht rauchenden Br.-C.-Patienten 0,5 % Männer und 37 % Frauen. Nach H a m m o n d u. H o r n (65) lag die Sterblichkeitsquote bei Rauchern durchschnittlich höher als bei Nichtrauchern, in der Altersgruppe zwischen 55 und 60 Jahren z.B. um 86 %. Die amerikanische Krebsgesellschaft liess in zehn Staaten der USA die Beziehung zwischen Br.-C.-Sterblichkeit und Tabakrauchen durch ein eigenes Tabakteam untersuchen. Sie fanden 1/6 Nichtraucher und 1/3 Zigarettensraucher unter den Br.-C.-Kranken.

Untersuchungen von W y n d e r u. G r a h a m (192) ergaben, dass 96 % der Männer seit mehr als 20 Jahren rauchten; 94,1 % waren Zigarettens-, 4 % Pfeifen- und 3,5 % Zigarrenraucher. In der Statistik M u s t a k a l l i o 's (132) sind fast ausschliesslich Raucher festzustellen.

W. F i s c h e r (53) schreibt: "Wenn nun, was ausser Zweifel steht, die Zunahme an Lungenkrebsen mindestens

schon seit 1920 erfolgt ist, so müsste der vermutete exogene Faktor offenbar doch schon wesentlich früher, etwa schon seit 1900 oder 1910 wirksam gewesen sein."

5.) Tabak-Konsum und Bronchuscarcinom.

R u s s (zit. bei 191) wirft die Frage auf: "Wenn durch Zigarettenrauchen die meisten Todesfälle an Lungenkrebs verschuldet werden, wie kommt es dann, dass die Amerikaner, die um 30 % mehr Zigaretten als wir Engländer rauchen, nur weniger als halb soviel Lungencarcinome aufzuweisen haben?"

Er kommt zu dem Schluss, dass eine unmittelbare Abhängigkeit der Todeshäufigkeit an Br.-C. vom Zigarettenverbrauch nicht gegeben sei, und führt weiter aus: "Obwohl die Amerikaner je Einwohner den grössten Zigarettenverbrauch haben, erkranken trotzdem nicht mehr von ihnen an Lungenkrebs als Schweizer oder Dänen, deren Zigarettenkonsum nur ungefähr die Hälfte beträgt. Es kann zwar angenommen werden, dass Bewohner von England und Wales, die an Lungenkrebs leiden, im allgemeinen mehr Zigaretten rauchen als andere einer Vergleichsgruppe gleichen Alters, aber offenbar spielt dabei ein noch unbekannter Faktor eine Rolle."

Auch K i k u t h (89) ist der Ansicht, dass eine eindeutige Parallele zwischen Tabak-Konsum (Gesamtverbrauch) und Br.-C.-Häufigkeit bei Berücksichtigung eines genügend langen Zeitraumes nach bisher vorliegenden statistischen Erhebungen aus verschiedenen Ländern nicht nachweisbar ist. Gleicher Meinung sind auch B r e s l o w (22), H u e p e r (76), S c h a i r e r u. S c h ö n i g e r (161),

Herbich u. Neuhold (71) dagegen weisen auf Statistiken hin, aus denen zu ersehen ist, dass dem zunehmenden Tabakverbrauch seit 1930 im Jahre 1953 ein fast

parallel verlaufender Anstieg der Br.-C.-Mortalität in den einzelnen Ländern folgte und sie schliessen daraus, dass heute die Menschen an Br.-C. sterben, die zwischen 1912 und 1932 zu rauchen begonnen haben. D o l l u. H i l l (42), H a m m o n d u. H o r n (65) u.a. nehmen ein direkt proportionales Verhältnis zwischen Tabak-Konsum und Br.-C.-Sterblichkeit an.

D r u c k r e y (45) behauptet, dass die amerikani-sche Bevölkerung durch die immer wieder aufgeworfene Frage des Zusammenhanges zwischen Tabakrauchen und Br.-C. nervös geworden sei, 1953 sei daher der Zigarettkonsum in den USA um mehr als 3 Millionen Stück gesunken. Die Tabakfirmen haben daraufhin eine identisch verlaufende Kurve zwischen steigendem Coca Cola-Verbrauch und Zunahme der Br.-C.-Sterblichkeit veröffentlicht. Ferner erwähnt D r u c k r e y (45), dass die Kaufkraft des amerikanischen Dollars in den USA in gleichem Maße gesunken sei wie das Br.-C. zugenommen habe und dass bei entsprechenden Unter-suchungen in mancherlei Hinsicht ähnliche Parallelen ge-funden werden könnten. Seiner Ansicht nach besteht in den Ländern, die adaequate Statistiken zur Verfügung haben, sehr wenig Wechselbeziehung zwischen der Br.-C.-Mortalität und dem Gesamttabakverbrauch. Dagegen sind D o l l u. H i l l (42) der Ansicht, dass in 10 Ländern ein Causal-zusammenhang besteht, wenn man den Zigarettverbrauch vor 20 Jahren mit der gegenwärtigen Sterblichkeit an Br.-C. in Beziehung setzt. Eine Ausnahme bildeten die USA mit einer verhältnismässig niedrigen Sterblichkeitsquote.

Die Statistiken über den Zigarettverbrauch beziehen sich auf verkaufte, nicht auf tatsächlich gerauchte Ziga-retten.

6.) Alter und Geschlecht beim Bronchuscarcinom.

Studien über die Mortalitätsrate bei beiden Geschlechtern haben fast übereinstimmend bei allen Autoren, besonders hinsichtlich der Altersverteilung, für das Br.-C. einen gleichen Kurvenverlauf wie für die anderen Reizkrebse gezeigt. Die Sterblichkeit steigt bei den Männern oberhalb des 45. Lebensjahres steil an und erreicht um das 65. bis 70. Lebensjahr ihr Maximum; bei Frauen liegt das Maximum in der Altersgruppe von 75 bis 80 Jahren.

Menschen zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr stellen erfahrungsgemäss das Gros der Br.-C.-Patienten (G u m m e l , W i l d n e r , zit. bei 113, u.a.), wobei der Gipfel zwischen 50 und 60 Jahren liegt.

Bei Männern ist das Br.-C. in den letzten 50 Jahren auf das 10-15-fache gegenüber der Jahrhundertwende angestiegen, während sich die absoluten Zahlen bei den Frauen kaum verdoppelt haben (L i c k i n t , 113). Nach statistischen Berechnungen von Z i s s l e r (196), V o g l e r (180), F r e y , B e c k e r , B r e y e r (zit. bei 113) u.a. besteht bei Todesfällen ein Geschlechtsverhältnis von Männern zu Frauen wie 10 : 1. Davon waren 90 % Plattenepithel-Ca. und 10 % Adeno-Ca., letztere befallen vorwiegend Frauen. Die Unterschiedlichkeit zwischen beiden Geschlechtern tritt bei einer Unterteilung der Raucher in mittlere, starke und sehr starke Raucher noch augenfälliger in Erscheinung.

Das Verhältnis von nichtrauchenden Männern zu nichtrauchenden Frauen ist im Durchschnitt 1 : 1, nach D o l l u. H i l l 1,4 : 1.

E) Diskussion .

=====

Die signifikante Zunahme des Bronchialcarcinoms in den letzten beiden Dezennien wird heute allgemein anerkannt. In einzelnen Ländern betrug der Anstieg dieses Ca. das 10-20-fache der früheren Werte; in erster Linie wird das männliche Geschlecht hiervon betroffen, doch ist eine leichte Zunahme auch bei den Frauen festzustellen.

Ein Überblick über die neueren Forschungsergebnisse zeigt zwar eine Reihe von Faktoren, die für den rapiden Anstieg des Br.-C. verantwortlich gemacht werden könnten, doch ergibt sich andererseits, dass ohne Zwang wohl kaum eine einzige Noxe als auslösender Faktor herausgestellt werden kann.

In zahlreichen Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, dass nicht nur bestimmte Berufsgruppen, sondern auch die ganze Bevölkerung stets einer bzw. mehrerer dieser cancerogenen Noxen ausgesetzt sind. Im wesentlichen kommen hier Luftverunreinigungen und der Tabakrauch in Betracht.

Wenn der Tabakrauch auch nicht als d i e Ursache des Br.-C. anzusehen ist, so besteht doch sicherlich eine gewisse Relation zwischen Carcinom und Rauchen.

Andererseits erklärte kurz vor Beginn der Tagung der American-Medical-Association 1955 ihr damaliger, neuer Präsident Elmer H e s s , dass zwischen Rauchen und Br.-C. kein Causalzusammenhang bestehe und dass entsprechende Statistiken zu falschen Schlüssen Anlass gäben.

In den letzten Jahrzehnten wurde immer stärker ein Causalzusammenhang vermutet und es können manche Gründe dafür angenommen werden. Eine absolute Beweisführung ist jedoch nicht möglich. Für die "Tabaktheorie" werden als Beweise u.a. angeführt:

- 1.) der Anstieg des Br.-C. mit zunehmendem Tabakverbrauch,
- 2.) dieser Anstieg wird besonders bei Männern beobachtet,
- 3.) die in einzelnen Statistiken höhere Zahl an Krebserkrankungen in den Städten gegenüber dem Land,
- 4.) das deutliche Überwiegen der Raucher und
- 5.) die positiv verlaufenen Tierversuche.

Die einzelnen Punkte werden im folgenden kurz besprochen.

ad 1.) Wird der Zusammenhang zwischen Zigarettenskonsum und Br.-C. als gesichert angenommen, dann müsste nach statistischen Angaben der Verbrauch von 300000 Zigaretten (d.h. 13-14 Stück täglich) nach 60 Jahren Rauchen mit 5 % Wahrscheinlichkeit zum Tode führen.

Eine eindeutige Parallele zwischen Gesamttabakverbrauch und Br.-C.-Häufigkeit lässt sich aber bei Berücksichtigung der Latenzzeit nach H u e p e r , M i l m o r e , K i k u t h u.a. nicht nachweisen. Das meiste bisher vorgelegte Material ist statistisch zu ungenügend und die wenigen bisher vorliegenden exakten Statistiken machen es nicht wahrscheinlich, dass dem zunehmenden Tabakkonsum seit der Jahrhundertwende eine seit 2 Jahrzehnten kontinuierlich ansteigende Br.-C.-Häufigkeit folgte. In diesem Zusammenhang dürfen auch die Überalterung und ständig zunehmende exogene cancerogene Noxen (s. Abs. Physikalische und chemische Noxen) nicht unerwähnt bleiben.

Als in Amerika 1952 der Zigarettenskonsum um mehrere Millionen Stück pro Jahr zurückging, nachdem Parallelen zwischen steigendem Tabakverbrauch und kontinuierlicher Zunahme des Br.-C. veröffentlicht worden waren, gaben die amerikanischen Zigarettensfabriken eine Tabelle heraus, in der in gleicher Weise ein Zusammenhang zwischen steigendem Coca Cola-Verbrauch und Anstieg des Br.-C. aufgezeigt wurde. D r u c k r e y ist der Ansicht, dass sich derartige Parallelen in beliebiger Anzahl finden liessen.

Interessant ist die Feststellung S a n g h v i 's, nach der in Indien mit zunehmendem "Zigarettenrauchen nach europäischer Art" (gemeint ist damit die Inhalation des Rauches) ein Anstieg des Br.-C. beobachtet werden konnte. Aber in Indien müssten die heutzutage bessere Diagnostizierbarkeit, bessere Erfassung des Krankengutes in den neuen Statistiken und die Umweltfaktoren (z.B. Industrialisierung, physikalische und chemische Noxen) sicher in noch stärkerem Maße berücksichtigt werden als in anderen Staaten.

ad 2.) Bei Männern ist in den letzten 50 Jahren das Br.-C. auf das 10-15-fache gegenüber den Zahlen um die Jahrhundertwende angestiegen, bei den Frauen hat sich aber die Zahl kaum verdoppelt, obwohl auch die Frauen inzwischen wesentlich zahlreicher und stärker rauchen als früher.

Andererseits stellen die Frauen seit jeher prozentual die grössere Anzahl Nichtraucher, ein Überwiegen des männlichen Geschlechts beim Br.-C. ist daher nicht verwunderlich, zumal der überwiegende Teil der Männer (Schätzungen sprechen von 80 bis 90 %) Raucher sind. Es werden daher bei jeder Erkrankung wesentlich mehr Raucher als Nichtraucher zu finden sein. Ferner muss erwähnt werden, dass bei Männern eine wesentlich höhere Krebsdisposition der Atmungsorgane besteht als bei Frauen, die in der Regel auch nicht den gleichen Berufsbelastungen wie die Männer unterliegen.

Abgesehen davon sind die Verhältniszahlen in den Statistiken zu klein und stellen keinen repräsentativen Querschnitt dar.

ad 3.) E i c h l e r , J. C l e m m e s e n ,
D o l l u. H i l l weisen darauf hin, dass das Br.-C.

in stark besiedelten Stadtbezirken häufiger auftritt als in Kleinstädten und ländlichen Gegenden. Dies wird darauf zurückgeführt, dass in der Stadt mehr Zigaretten geraucht werden als auf dem Lande, wo Pfeife und Zigarre bevorzugt werden. Zweifellos war das Zigarettenrauchen in früheren Jahrzehnten ein Attribut des städtischen Lebens, doch dürfte sich heute kaum noch ein Unterschied zur Landbevölkerung finden lassen. In den Städten ist aber die Berufszusammensetzung eine andere als auf dem Lande und cancerogene Berufsnoxen, physikalische und chemische Noxen usw. spielen hier eine wesentlich grössere Rolle.

Ein statistisch relativ stärkerer Anstieg der Br.-C.-Mortalität ist in der Stadt verständlich, denn durch die besseren diagnostischen Möglichkeiten (z.B. Röntgen-Reihenuntersuchungen) werden hier viele Bronchuscarcinome festgestellt, die auf dem Lande kaum diagnostiziert werden können. Auch ist bekannt, dass der bauerliche Mensch weniger gern und daher seltener einen Arzt aufsucht als der aufgeklärte Städter.

ad 4.) Die Tatsache, dass sich unter den Br.-C.-Patienten 98 % Raucher und 2 % Nichtraucher finden, überrascht nicht angesichts der Tatsache, dass die meisten Menschen (etwa 80 bis 90 %), zumindest in zivilisierten Staaten, Raucher sind.

ad 5.) Die genannten Tierversuche lassen sich nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen, da chemisch wirksame carcinogene Stoffe bei jeder Species anders wirken. Die cancerogene Wirkung von Tabakteeren wurde bisher nur an Versuchstieren, die J. C l e m m e s e n ganz allgemein als "Karikaturen der Natur" bezeichnet (zit. bei H.-E. M a u r e r (202)), da es sich fast ausnahmslos um

gezüchtete Inzuchtstämme mit schon vorhandener Krebsdisposition handelt, nachgewiesen. Solche Ergebnisse auf den Menschen zu übertragen, scheint nicht gerechtfertigt. Die Versuchsanordnungen stellen in den meisten Fällen auch keine adäquaten Reize dar. Die Frage, ob Rauchen Br.-C. hervorruft oder an dessen Entstehung mitwirkt, ist durch solche Versuche nicht zu beantworten.

Larynxcarcinom.

Aetiologisch wird wie beim Br.-C. den Umweltfaktoren wie Luft und Zigarettenrauchen stärkste Beachtung geschenkt. Mustakallio, Wynder, Blümlein, Roffo, Burrow, Brewer, Lickint, Thomson, Chiari, Ryan u.a. fanden häufig sehr starke Raucher unter den La.-C.-Patienten. Blümlein meint, es habe sich als sicher erwiesen, dass das für das Br.-C. Zutreffende analog auch für das La.-C. gelte.

Über Zu- oder Abnahme des La.-C. bestehen keine einheitlichen Ansichten. Es ist im Verhältnis zu den übrigen Krebserkrankungen des Menschen relativ selten (ca. 1 % der Gesamtkrebsfälle). Nach R. Maurer ist das La.-C. bei Rauchern gegenüber früheren Jahrzehnten nicht häufiger geworden. Oberling negiert sogar eine Zunahme und wirft die Frage auf, warum diese fehlende Zunahme nach dem Kriege ignoriert werde, wenn das Rauchen einen so entscheidenden Einfluss auf die Genese des Krebses der Atemwege haben solle. Maxwell spricht sich für eine Abnahme des La.-C. in der Gegenwart aus und erklärt, dass exogene Noxen, vor allem Zigarettenrauchen niemals aetiologisch für die Genese in Frage kämen. In diesem Sinne äussern sich auch E.L. u. K.M. Kennaway.

Bei positiver Beweisführung für den Causalzusammenhang zwischen Rauchen und La.-C. sprach Blümlein den Kehlkopf als locus minoris resistentiae an, während

L i c k i n t das Kehlkopfepithel für besonders resistent gegen exogene, cancerogene Noxen hält und damit die Diskrepanz in der Häufigkeit von La.-C. und Br.-C. zu erklären versucht.

Von vielen Autoren wird die Tatsache angeführt, dass das vorliegende statistische Material zu gering sei, um eine endgültige Beurteilung daraus ableiten zu können. Diese Tatsache wird von den meisten Autoren anerkannt, zumal auch exakte Vergleichsmöglichkeiten mit vergangenen Jahrzehnten fehlen.

Eine Gegenüberstellung von Patienten mit La.-C. und solchen, die an Krebsen der Nebenhöhlen erkrankt sind, erscheint nicht gerechtfertigt, da letztere kaum exogenen Noxen ausgesetzt sind.

Die Feststellung B l ü m l e i n 's , dass für die angebliche Zunahme der Erkrankung an La.-C. in den letzten Jahrzehnten das Zigarettenrauchen allein verantwortlich gemacht werden kann, scheint zu einseitig zu sein, da sie alle anderen cancerogenen Noxen ausser Betracht lässt, die doch in gleicher Weise diesen "locus minoris resistentiae" (B l ü m l e i n) treffen wie der Zigarettenrauch. Auch erlaubt die beste Statistik nur die wahrscheinlichste Interpretation; selbst D o l l u. H i l l , die sich ausführlich mit der Aetiologie des Krebses der Atemwege beschäftigten, gaben zu, dass durch statistische Aufzeichnungen niemals eine vollgültige Erklärung möglich sei.

J a c k s o n und A h l b o m stellten unter den Patienten mit La.-C. einen hohen Prozentsatz Alkoholiker fest, doch wäre es falsch, analog B l ü m l e i n , den Alkohol als die allein verantwortliche Noxe zu bezeichnen; ferner ist hervorzuheben, dass in Schweden nicht nur bei Männern ein Ansteigen des La.-C., sondern dass auch bei Frauen eine leichte Zunahme beobachtet wurde.

Exogene Noxen dürften bei der Entstehung des La.-C. eine sehr wichtige Rolle spielen, da ohne exogene Reizwir-

kung, wie sie u.a. auch der inhalierte Tabakrauch darstellt, Plattenepithelcarcinome selten sind. Entsprechend werden bei Rauchern fast ausschliesslich Plattenepithel-Ca. gefunden, als Vorstufe bzw. praedisponierender Faktor kann die schon erwähnte Kehlkopfkeratosis angesehen werden. Bei Nichtrauchern beiderlei Geschlechts wurden auch Adenocarcinome gefunden; dies spricht möglicherweise für einen dispositionellen Faktor.

Auffallend ist der Anteil der Altersgruppen zwischen dem 20. und 29. Lebensjahr (1,6 %) und zwischen dem 30. und 39. Lebensjahr (3,4 %) (nach S c h w a b), bei dem die Bedingung der Latenzzeit kaum erfüllt sein dürfte.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Bedeutung des Tabaks, insbesondere des Zigarettenrauches als einzige Noxe für den Anstieg des Br.-C. und La.-C. nicht bewiesen werden kann. Allgemein herrscht die Ansicht vor, dass das Carcinom des Respirationstraktes wahrscheinlich durch Zusammenwirken mehrerer exogener Faktoren im Sinne der Syncarcinogenese (K.H. B a u e r) bei gleichzeitig vorliegender Krebsdisposition verursacht wird. Einige dieser Noxen, physikalischer und chemischer Art, wurden in den ersten Kapiteln eingehender besprochen. Dass vorwiegend Männer erkranken, ist nicht verwunderlich, da etwa 80-90 % Raucher durch den Beruf z.T. wesentlich stärker chemischen und physikalischen Einflüssen ausgesetzt sind als Frauen.

Auffallend ist, dass der Anstieg der Carcinome bei den Frauen nur unwesentlich ist, obwohl seit etwa 30 Jahren ein erheblich grösserer Anteil der Frauen raucht als um die Jahrhundertwende. Auch werden die Frauen am Gesamt-tabakkonsum stärker beteiligt sein, als bisher angenommen wurde.

Der fehlende Anstieg bei Frauen könnte für eine männliche Geschlechtsdisposition sprechen, andererseits aber auch dafür, dass die Umwelteinflüsse, denen die Frauen

nicht in so starkem Maße ausgesetzt sind, beim Mann eine erheblich grössere Rolle spielen als manche Autoren annehmen.

Auch die Diskrepanz zwischen England und den USA in bezug auf die Häufigkeit des Br.-C. könnte diese Ansicht stützen, denn zweifellos stellen in England die Umwelteinflüsse eine wesentlich konzentriertere Noxe, besonders für Männer, dar. Dies ist durch die Zusammenballung mächtiger, z.T. veralteter Industrieanlagen auf engstem Raum bedingt; der englische Nebel ("fogg") als eine der Folgen ist allgemein bekannt.

Im Gegensatz dazu liegt trotz ähnlich hohem Zigarettenkonsum die Carcinomrate im weiträumigen Amerika auffallend niedriger, wenn auch hier ein signifikanter Anstieg feststellbar ist. Ob dabei in England eine stärkere Überalterung eine Rolle spielt, kann nicht gesagt werden.

Ein nicht unerheblicher Grund für den tatsächlichen Anstieg in allen Ländern wird die bessere Diagnostizierbarkeit des Br.-C. in den letzten Jahren sein. Vielleicht ist der Gedanke erlaubt, den Anstieg des Ca. in Parallele zur Entwicklung der Röntgen-Diagnostik (verbesserte Geräte, Kontrastdarstellung, Schichtverfahren usw.) zu setzen, denn hier bestehen wohl echte Beziehungen.

Wenn der Tabak für die Entstehung des Br.-C. nur als einer von mehreren kausalen Faktoren angesehen werden kann, dann mag hier ausnahmsweise der Analogieschluss erlaubt sein, dass er dann für das La.-C. im wesentlichen keine andere Bedeutung haben kann. Der anatomische Aufbau als "locus minoris resistentiae" (B l ü m l e i n) wird durch positive funktionelle Eigenschaften der Schleimhaut (L i c k i n t) wieder aufgewogen. Nach diesen Betrachtungen bleibt nur noch festzustellen, dass die Mehrzahl der Autoren keine echte Zunahme des La.-C. beobachten konnte.

F) Zusammenfassung.

1.) Die Problematik der Pathogenese des primären Carcinoms der Atemwege wird besprochen. Es werden anatomisch-histologische Gegebenheiten rekapituliert und mögliche cancerogene Noxen durchgesprochen.

2.) Das Problem Tabak-Carcinom wird gesondert behandelt. Die Chemie des Tabaks bzw. des Tabakrauches, Rauchgewohnheiten und Zigarettenfilter werden kritisch betrachtet.

3.) Die Carcinome werden gesondert nach ihrer Lokalisation und im Hinblick auf die Tabakraucheinwirkung abgehandelt.

4.) Tierexperimentelle Ergebnisse werden besprochen. Der Wert solcher Untersuchungen als Beweis für menschliche Verhältnisse wird angezweifelt.

5.) Der Wert und die Grenzen der Statistik werden kritisch beleuchtet.

6.) In der Diskussion werden noch einmal alle Punkte für und wider die Tabakaetiologie zusammengefasst. Der eigenen Meinung nach ist der Tabakrauch eine von vielen cancerogenen Noxen, aber nicht die cancerogene Noxe.

Mein Dank gilt Herrn Priv.-Doz. Dr. H.-J.
M a u r e r für die Überlassung des Themas, die
stete Hilfsbereitschaft bei der Anfertigung der
Arbeit und für die Erstattung des Referates.

Herrn Prof. Dr. R. D y r o f f bin ich für
das Korreferat zu Dank verpflichtet.

G) L i t e r a t u r a n g a b e .

=====

- 1) Ahlbom, R.E.: Acta radiol. (Schweden), 17, 16.
- 2) Anacker, H.: Fortschr. Röntgenstr., 74, 1, 1951.
- 3) Andervont, H.B. und Shimkin, M.B.: J. Nat. Cancer Inst., 1, 225.
- 4) Aschenbrenner, H.: Chronica Nicotiana, 1943, 5.
- 5) Aschoff: Pathologische Anatomie, 1913.
- 6) Askanazy: Korr. bl. Schweiz. Ärzte, 1919, 465.
- 7) Auerbach u.a.: Cancer, 9, 1, 1956.
- 8) Bauer, K.H.: "Das Krebsproblem", Berlin; Springer, 1949.
- 9) Bauer, K.H.: Dtsch. med. Wochenschr., 79, 615, 1954.
- 10) Bauer, K.H.: Krebsarzt, 6, 352, 1954.
- 11) Bérard, J.: Rev.d.l.Tub.no., 6, 567, 1954.
- 12) Berblinger, W.: Verh.Dtsch.path.Ges., 1923, 188.
- 13) Berkson, J.: Biometres Bull., 2, 47, 1956.
- 14) Bernhard, P.: "Der Einfluss der Tabakgifte auf die Fruchtbarkeit der Frau", Jena, G. Fischer, 1942.
- 15) Bignall, J.R.: Lancet, 30, 210, 1955.
- 16) Blümlein, H.: Arch. Ohr.-Kehlk.hk., 159, 199, 1955.
- 17) Blümlein, H.: "Zur causalen Pathogenese des Larynxcarcinoms", Arch.Hyg., 139, 5, 1955.
- 18) Blümlein, H.: Zschr. Laryng., 35, 4, 267, 1956.
- 19) Bögen, E., Russel, N. u. Loomis, R.N.: Amer. J. Cancer, 16, 1515, 1932.
- 20) Borst, M.: Röntgenpraxis, 11, 441, 1942.
- 21) Breslow, L., Hoaglin, L., Rasmussen, G.: Amer.J.Publ.Health, 44, 171, 1954.
- 22) Breslow, L.: California's Health, 9, 1, 1951.
- 23) Buschbeck, H.: Zschr. Krebsforsch., 34, 678, 1931.
- 24) Bnu-Höi, N.P.: Arzneimittel-Forsch., 6, 251, 1956.
- 25) Burkhardt, L.: Münch. med. Wschr., 96, 900, 1954.

- 26) Cherf, L.H., Putney, F.J. u.a.: Laryngoscope, 58, 632, 1948.
- 27) Clemmesen, J.: Dan.Med.Bull., 1, 37, 1954.
- 28) Clemmesen, J., Nielson u. Jensen: Brit. J. Cancer, 7, 1, 1953.
- 29) Clemmesen, J. u. Jensen, E.: S.U.f.L., 43, 1565, 1953.
- 30) Clemmesen, J.: Dan.Med.Bull., 194, 1955.
- 31) McConnell, R.B., Gordon, K.C. und 32) Jones, T.: Lancet, 2, 651, 1952.
- 33) Cornfield, J.: J.Nat. Cancer Inst., 11, 1269, 1951.
- 34) Cockroft, J.: Brit.J.Radiol., 29, 341, 256, 1956.
- 35) Cramer, H.: Dtsch. med. Wschr., 63, 1259, 1937.
- 36) Cuther, S.J., Schneidermann, M.A. u.a.: Amer. Publ. Health, 44, 9, 1954.
- 37) Daff, M.E., Doll, R. u. Kennaway, E.L.: Brit. J. Cancer, 5, 1, 1951.
- 38) Daff, M.E., Doll, R. u. Kennaway, E.L.: Brit. J. Cancer, 2, 4, 173, 1950.
- 39) Denoix, P.F. u. Maujol, L.: Tome 11, 1, 1-28, 1956 (franz.).
- 40) Doll, R.: Brit. Med. J. 2, 521 u. 585, 1953.
- 41) Doll, R. u. Hill, A.B.: Brit. Med. J. 2, 739, 1950.
- 42) Doll, R. u. Hill, A.B.: Brit. med. J. 11, 240, 1954.
- 43) Doll, R.: Brit. J. Ind. Med. 9, 180, 1952.
- 44) Dontenwill, W.: Medizinische, 21, 776, 1955.
- 45) Druckrey, H.: Arch.Geschwulstforsch., 7, 179, 1954.
- 46) Druckrey, H., Altmann, H.W. u. v. Schmähel: Zschr.Krebsforsch., 56, 601, 1950.
- 47) Domagk, G.: Krebsarzt, 8, 65, 1953.
- 48) Dumont, A.: Brux. Méd., 36, 545, 1956.
- 49) Dunn, H.L.: J. Intern. Coll. Surg., 12, 3, 1955.
- 50) Essenberg, J.M.: Science, 116, 561, 1952.
- 51) Emmerich, R.: Münch. med. Wschr., 1053, 1901.

- 52) Emminger, E. u. Einfalt, W.: Z. Krebsforsch., 56, 556, 1950.
- 53) Fischer, W.: Z. Krebsforsch., 46, 221, 1937.
Ders.: ibid. 77, 968, 1947.
- 54) Fischer-Wasels, B.: Klin. Wschr., 15, 180, 1936.
- 55) Fishbein, M.: J. Intern. Coll. Surg., 24, No. 4, 1955.
- 56) Flory, C.M.: Cancer Res., 1, 262, 1941.
- 57) Frey, E.K.: Dtsch. med. Wschr., 15, 29, 1950.
- 58) Frey, W.: Med. Klin., 51, 577, 1956.
- 59) Fromme, A.: Arch. Geschwulstforsch., 1, 1, 1949.
- 60) Gilliam, A.G.: Cancer, 8, 1130, 1955.
- 61) Gohrbrandt, E.: Dtsch. Med. J., 559, 1951.
- 62) Gross, L., Gluckmann, E.C. u.a.: Cancer, 6, 1241, 1953.
- 63) Grosse, H.: Arch. Geschwulstforsch., 4, 318, 1953.
- 64) Gsell, O.: Schweiz. med. Wschr., 31, 662, 1951.
- 65) Hammond, E.C. u. Horn, D.: J. Amer. Med. Ass., 15, 1310, 1955.
- 66) Harlow, E.S.: Science, 123, 226, 1956.
- 67) Heller, J.R.: J. Chron. Dis., 1., 1, 96-101, 1956.
- 68) Heller, J.R., Cutler, S.J. u. Haenszel: J. Amer. Med. Ass., 159, 1628, 1955.
- 68a) Heller, J.R., Burney, L.E.: Dtsch. med. Wschr., 82, 1392, 1957.
- 69) Heady, J.A. u. Kennaway, E.L.: J. Cancer (Brit.), 3, 311, 1949.
- 70) Henschen, F.: Schweiz. med. Wschr., 3, 311, 1949.
Ders.: ibid. 77, 968, 1947.
- 71) Herbig, J. u. Neuhold, R.: Zschr. Krebsforsch., 60, 139, 1954.
- 72) Hesse, E.: "Die Rauch- und Genussgifte", Stuttgart: F. Enke, 1938.
- 73) Hoffmann, E.: Münch. med. Wschr., 94, 1105, 1952.
- 74) Hueck, W.: Zschr. Krebsforsch., 49, 312, 1940.

- 75) Hueper, W.C.: Indian. Med. Surg., 23, 13, 1954.
- 76) Ders.: Indian. Med. Surg., 25, 51, 1956.
- 78) Ders.: Minnesota Med., 39, 11, 1956.
- 79) Ders.: Publ. Health Monogr., No. 36, 1955.
- 80) Jackson, C. u.
Jackson, C.L.: Arch. Otolaryng., 33, 45, 1941.
- 81) James, W.R.: Brit. J. Ind. Med., 12, 87, 1955.
- 82) Jenny, E.: Schweiz. Zbl. Path., 9, 1, 1946.
- 83) Ingebos, P.A.: Krebsarzt, 2, 15, 1947.
- 84) Kennaway, E.L. u.
Waller, R.E.: Acta Int. Un. Cancer, 9, 21, 1953.
- 85) Kennaway, E.L. u.
Kennaway, N.M.: Brit. J. Cancer, 1, 260, 1948.
- 86) Kennaway, E.L.: Brit. Med. J., 2, 663, 1954.
- 87) Keutzer, A.: Ärztl. Mitt., 40, 417, 1955.
- 88) Kikuth, W.: Med. Klin. 48, 944, 1953.
- 89) Kikuth, W.: Virch. Arch., 255, 107, 1925.
- 90) Knudtson, K.P.: Cancer, 9, 84, 1956.
- 91) Koelsch, F.: Handb. d. Berufskr., 1, 621, 1935.
München, Urban & Schwarzenberg.
- 92) Korteweg, R.: J. Cancer (Brit.), 5, 21, 1951.
- 93) Kotin, P., Falk, H.L., Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 9,
Mader, P. u. Thomas, M.: 153, 1954.
- 94) Krebs, A.T.: Science, 119, 429, 1954.
- 95) Kreyberg, L.: Brit. J. Cancer, 9, 495, 1955.
- 96) Lancaster, H.O.: Med. J. Austr., 13, 235, 1955.
- 97) Lehmann, K.B.: Arch. Hyg., 104, 1930.
- 98) Leibetseder, F.: Krebsarzt, 7, 272, 1952.
- 99) Leicher, H.: Z. Laryngol., 29, 557, 1950.
- 100) Lettré, H. u.
Jahn, A.: Naturwissenschaften, 42, 210, 1955.
- 101) Levin, M.L.,
Kraus, A.S.: Cancer, 8, 932, 1955.
- 102) Goldberg, J.D.,
Gerhardt, P.R.: Cancer, 8, 932, 1955.
- 103) Levin, M.L.: J. Med. Soc. St. N. Y., 54, 769, 1954.
- 104) Levin, M.,
Goldstein, H. u.
Gerhardt, P.R.: J. Amer. Med. Ass., 143, 336, 1950.

- 105) Lickint, F.: Med. Klin., 51, 761, 1956.
- 106) Lickint, F.: Tabak und Organismus, Stuttgart: Hippokrates-Verlag, 1939.
- 107) Lickint, F.: Medizinische, 2, 85, 1956.
- 108) Lickint, F.: Münch. Med. Wschr., 96, 1366, 1954.
- 109) Lickint, F.: Tuberkulosearzt, 10, 2, 1956.
- 110) Lickint, F.: Münch. Med. Wschr., 97, 948, 1955.
- 111) Lickint, F.: Prakt. Gesdpfl., 3, 75, 1938.
- 112) Lickint, F.: Zschr. Krebsforsch., 30, 349, 1930.
- 113) Lickint, F.: Aetiologie u. Prophylaxe des Lungenkrebses, Dresden-Leipzig, Steinkopf, 1953.
- 114) Lorenz, E.: J. Nat. Cancer Inst., 5, 1, 1944.
- 115) Lorenz, E. u. Heston, W. u.a.: J. Nat. Cancer Inst., 6, 349, 1946.
- 116) Marja Kouloumies: Acta Radiol., 39, 255, 1953.
- 117) Mainx, F.: Münch. Med. Wschr., 98, 673, 1956.
- 118) Marschik, H.: Wiener klin. Wschr., 14, 261, 1942.
- 119) Marley, W.G.: Brit. J. Radiol., 29, 341, 261, 1956.
- 120) Maurer, R.: Landarzt, 32, 173, 1956.
- 121) Maxwell, J.: Lancet, 193, 1955.
- 122) McDonald, E.J.: Texas Rep. Biol. Med., 13, 826, 1955.
- 123) Medvei, V.C. u. Oswald, N.C.: Lancet, 843, 1955.
- 124) Mertens, V.E.: Z. Krebsforsch., 32, 82, 1930.
- 125) Mertens, V.E.: Z. Krebsforsch., 51, 183, 1941.
- 126) Mertens, V.E.: Ref. Mschr. Krebsbekämpf., 3, 75, 1939.
- 127) Metcalf, D.: Med. J. Australia, 11, 874, 1955.
- 128) Mills, C.A. u. Mills-Porter: Cancer Res., 10, 539, 1950.
- 129) Miller, A.H. u. Fischer, H.R.: Ann. Otol. Rhinol., 62, 358, 1953.
- 130) Milmore, P.K.: J. Nat. Cancer Inst., 16, 267, 1955.
- 131) Müller, F.H.: Z. Krebsforsch., 49, 57, 1940.

- 132) Mustakallio, S.: Acta Radiol., 25, 13, 1944.
- 133) McNally, W.: Amer. J. Cancer, 16, 1502, 1932.
- 134) Nielsen, A. u. Clemmesen, J.: J. Nat. Cancer Inst., 11, 640, 1950.
- 135) Nordmann, M. u. Sorge, A.: Z. Krebsforsch., 51, 168, 1941.
- 136) Oswald, N.C. u. Medvei, V.C.: Lancet, 843, 1955.
- 137) Oberling, C.: J. Nat. Cancer Inst., 11, 640, 1950.
- 138) Oeser, H.: Strahlenther., 86, 401, 1952.
- 139) Palmer, K.N.: Brit. Med. J., 1, 1473, 1954.
- 140) Pascua, M.: Bayer. Ärztebl., 7, 146, 1952.
- 141) Perry, J.H. u. Ginzton, L.L.: Amer. J. Cancer, 29, 680, 1937.
- 142) Peters, G.A. u.a.: Proc. Staff.Meet., Mayo Clin., 27, 329, 1942.
- 143) Peters, W.: Zschr. Krebsforsch., 37, 587, 1933.
- 144) Philippson, A.: Klin. Wschr., 5, 1513, 1920.
- 144a) Porthéine, F. u. Wüstenberg: Dtsch. med. Wschr., 82, 1361, 1957.
- 145) Rajewski, B.: Z. Krebsforsch., 49, 315, 1939.
- 146) Raubitschek, H.: Wien. klin. Wschr., 67, 15, 1955.
- 147) Regnier, E.: Fortschr. Röntgenstr., 37, 50, 1928.
- 148) Reding, R.: Impr. med. et scient. Bruxelles, 1-50, 1955, ref. Krebsarzt, 10, 312, 1955.
- 149) Ribbert, H.: Dtsch. med. Wschr., 11, 165, 1896.
- 150) Rigdon, R.H. u. Kirchoff, H.: Texas Rep. Biol. Med., 11, 715, 1953.
- 151) Roffo, A.H.: Mschr. Krebsbekämpf., 5, 81, 1939.
- 152) Roffo, A.H.: Mschr. Krebsbekämpf., 7, 75, 1939.
- 153) Roffo, A.H.: Mschr. Krebsbekämpf., 8, 9, 1940.
- 154) Rössle, R.: Schweiz. med. Wschr., 73, 1200, 1943.
- 155) Ryan, R.F., McDonald, J.R. u. Devine, K.D.: Arch. Path., 60, 472, 1955.
- 156) Ryan, R.F., McDonald, J.R. u. Devine, K.D.: Proc. Staff. Meet., Mayo Clin., 31, 47, 1956.

- 156a) Russel, B.F. u.
Klaber, R.: Proc. Soc. Med. London, 38, 128, 1945.
- 157) Sadowsky, D.A.,
Gilliam, A.G. u.
Cornfield, J.: J. Nat. Cancer Inst., 13, 1237, 1953.
- 158) Salzer, G., Wenzel,
M., Jenny, R.H. u.
Stangl, A.: Das Bronchialcarcinom, Wien:
1952, Urban & Schwarzenberg.
- 159) Samssonow, M.: Z. Krebsforsch., 49, 525, 1939.
- 160) Sanghvi, L.D.,
Rao, K.C. u.
Khanolkar, V.R.: Brit. Med. J., 1, 1111, 1955.
- 161) Schairer, E. u.
Schöninger, E.: Z. Krebsforsch., 54, 262, 1943.
- 162) Scharsach, F.: Münch. med. Wschr., 98, 535, 1956.
- 163) Schmalfuss, H. u.
Barthmeyer, H.: Z. Phys. Chem., 176, 283, 1932.
- 164) Schinz, H.R. u.
Billeter, E.: Schweiz. med. Wschr., 84, 615, 1954.
- 165) Schinz, H.R. u.
Billeter, E.: Schweiz. med. Wschr., 84, 906, 1954.
- 166) Schrek, R.,
Baker, L.A. u.a.: Cancer Res., 10, 49, 1950.
- 167) Schürch, O. u.
Winterstein, A.: Schweiz. med. Wschr., 64, 477, 1934.
- 168) Schürch, O. u.
Winterstein, A.: Z. Krebsforsch., 46, 414, 1937.
- 168a) Schürch, O.: Zbl. Gynäk., 60, 304, 1936.
- 169) Sellers, A.: Canad. Publ. Health J., 29, 387, 1938.
- 170) Seyfarth: Dtsch. med. Wschr., 50, 1497, 1924.
- 171) Stocks, P.: Brit. Med. J., 17, 847, 1953.
- 172) Stocks, P.: Brit. J. Cancer, 7, 283, 1953.
- 173) Stocks, P. u.
Campbell, J.M.: Brit. Med. J., 15, 923, 1955.
- 174) Strauss, L.H. u.
Scheer, P.: Z. exper. Med., 102, 1937.
- 175) Teleky, L.: Dtsch. med. Wschr., 62, 385, 1937.
- 176) Teutschländer, O.: Votr. Wiss. Wch. Ffm., Leipzig, 1935.
- 177) Tromp, S.W. u.
Diehl, J.C.: Brit. J. Cancer, 9, 349, 1955.

- 178) Turner, H.M. u. Grace, H.G.: J. Hyg. 38, 90, 1938.
- 179) Tuyns, J.: Belge de Radiol., 37, 283, 1954.
- 180) Vogler, E.: Wien. med. Wschr., 100, 352, 1950.
- 181) Wallner, L.J.: Laryngoscope, 64, 259, 1954.
- 182) Warren, S., Alvizouri, M. u. Colcock, B.P.: Cancer, 6, 1139, 1953.
- 183) Wenusch, A.: "Der Tabakrauch", Bremen, 1940.
- 184) Wenusch, A.: Z. Unters. Lebensm., Berlin, 74, 5, 1940.
- 185) Wenusch, A. u. Schöller, R.: Fachl. Mitt. d. Österr. Tabakregie, 2, 1937.
- 186) Werner, W.: Arch. Geschwulstforsch., 4, 344, 1953.
- 187) Werner, R.: Med. Klin. 50, 1277 u. 1193, 1955.
- 188) Wintz, H.: "Schädigung des weiblichen Organismus durch Rauchen", Ärztin, 4, 1941.
- 189) Wolmann, W.: J. Amer. Med. Ass., 678 u. 1309, 1955.
- 190) Wolf, K.: Fortschr. Med., 13, 825, 1895.
- 191) Wynder, E.L., Cornfield, J.: New England J. Med., 248, 441, 1953.
- 192) Wynder, E.L. u. Graham, E.A.: J. Amer. Med. Ass., 143, 329, 1950.
- 193) Wynder, E.L. u. Graham, E.A.: Arch. Ind. Hyg. Occup. Med., 4, 221, 1951.
- 194) Wynder, E.L.: Pennsylv. Med. J., 57, 1073, 1954.
- 194a) Wynder, Bross u. Daff: Cancer, 9, 86, 1956.
- 195) Zacherl, S.: Wien. Klin. Wschr., 30, 967, 1931.
- 196) Zissler, J.: Dtsch. Med. Wschr., 76, 440, 1951.
- 197) Zwingli, F.: Z. Krebsforsch., 49, 109, 1940.
- 198) Stoekel, W.: Lehrbuch der Geburtshilfe, Jena: G. Fischer, 1948.
- 199) Hoff, F.: "Vom ärztlichen Denken und Handeln". Deutsche Kliniker über die Medizin unserer Zeit. Thieme Verlag Stuttgart, 1956.
- 200) Freudenberg, K.: Arch. Hyg., 136, 129, 1952.
- 201) Kollath, W.: Heilkunst, 66, 3, 1953.
- 202) Maurer, H.E.: Z. Gyn., 78/1956, 1809.

Lebenslauf.

Am 21. März 1920 bin ich in Gottesgab/Sudetenland als Sohn des Sprachenkorrespondenten Josef Theimer und der Maria, geb. Günther, geboren.

In Gottesgab besuchte ich fünf Jahre die dortige Volksschule, zwei Jahre die Bürgerschule in St. Joachims-
tal und trat hierauf in die dritte Klasse des humanistischen Gymnasiums zu Duppau über, wo ich bis zum erfolgreich bestandenen Abitur am 15. Juni 1939 verblieb.

Im Anschluss an die Gymnasialzeit hatte ich meiner Arbeitsdienst- und Militärdienstpflicht zu genügen.

Durch Abkommandierung zum Medizinstudium an der Universität Würzburg innerhalb einer Studentenkompanie konnte ich von Januar 1940 bis Ende Dezember 1941 insgesamt fünf Fachsemester studieren.

Nach anschliessend abgeleistetem Fronteinsatz in Russland, Jugoslawien, Bulgarien und Österreich sowie darauffolgender amerikanischer Gefangenschaft konnte ich erst im Frühjahr 1946 das Medizinstudium an der Universität Erlangen fortführen, um es mit dem mit der Note gut bestandenen medizinischen Staatsexamen abzuschliessen.

Meine hierauf sofort begonnene klinische Tätigkeit absolvierte ich zunächst an der Medizinischen Klinik des Städtischen Krankenhauses Bamberg. Dortselbst war ich insgesamt 3 1/4 Jahre, zunächst als Volontärassistent, in der Folgezeit als planmässiger Assistenzarzt, bis Ende des Jahres 1952 tätig. Ausserdem war ich 1950/51 zehn Monate zur röntgenologischen Ausbildung an der Medizinischen Univ.-Klinik Würzburg.

Vom 1. Dezember 1952 bis 31. März 1953 erfolgte weitere klinische Schulung an der Chirurgischen Univ.-Klinik in Erlangen.

Beginn meiner Ausbildung in der Frauenheilkunde an der Staatlichen Frauenklinik in Bamberg, wo ich vom 1. April 1953 bis 31. Juli 1953 als Volontärassistent und daran anschliessend als planmässiger Assistent bis zum 31. Juli 1955 tätig war. Nach zweimonatiger Assistententätigkeit an der Frauenklinik Dannenberg, Volontärassistent an der Univ.-Frauenklinik in Göttingen, vom 9. Juli 1956 bis 31. Dezember 1956 erster Assistenzarzt an der Gynaekologischen Abteilung des Martinuskrankenhauses Düsseldorf, vom 15. Januar 1957 bis 31. März 1957 Assistenzarzt an der Chirurgischen Abteilung des Maria-Hilf-Krankenhauses in Krefeld, vom 15. April 1957 bis 31. Dezember 1957 Assistenzarzt an der Inneren Abteilung des Elisabeth-Hospitals in Herten/Westfalen. Facharztanerkennung für Innere Krankheiten von der Ärztekammer Westfalen-Lippe vom 27. Januar 1958. Seit dem 1. April 1958 bin ich als Assistenzarzt am Städtischen Krankenhaus Kulmbach tätig.

